

UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE OBERFLÄCHENSPIGUNG MENSCHLICHEN BLUTES
UND IHRE BEEINFLUSSUNG DURCH UNVERESTERTE FETTSÄUREN

VON
ARND FRESE

1968

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universitätskliniken
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. R. Duesberg

UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE OBERFLÄCHENSpannung MENSCHLICHEN BLUTES
UND IHRE BEEINFLUSSUNG DURCH UNVERESTERTE FETTSÄUREN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
ARND FRESE
aus Schwedt a.d. Oder

MAINZ 1968

Dekan: Professor Dr. Dr. The w s
Referent: Privatdozent Dr. F. Gramlich
Korreferent: Professor Dr. R. Duesberg
Tag der mündlichen Prüfung: 11. Mai 1968



Gesamtherstellung: Ditters Bürodienst Mainz

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
A. Einleitung	1
B. I. Thematik; Begriff, Bedeutung und Messung der Oberflächenspannung	
1. Thematik	2
2. Begriff der Oberflächenspannung	2
3. Verschiedene Methoden zur Messung der Oberflächenspannung	4
4. Gerätebeschreibung	5
5. Dimensionsbetrachtung	6
II. Voruntersuchungen und Literaturvergleich	
1. Schwierigkeiten bei der Messung der Oberflächenspannung	7
2. Einfluß von Mintacol ^(R) und Na-Citrat auf die Oberflächenspannung von Plasma und Serum	8
3. Fehlerbreite des Gerätes; Literaturwerte	9
C. Ergebnisse	
I. In-vitro-Versuche	
1. Normalwerte	10
2. Vergleich der Oberflächenspannung von Blut und Plasma	11
3. Wirkung von Na-Oleat auf die Oberflächen- spannung von Plasma und Serum	14
II. Wirkung von in vivo erhöhten Konzentrationen unver- esterter Fettsäuren auf die Oberflächenspannung von Plasma	
1. Vorversuche	16
2. Versuchsbeschreibung	17
3. Meßergebnisse	
a) Heparin (Liquemin ^(R))	18
b) SP 54 ^(R)	20

4. Vergleich der Ergebnisse nach

Injektion von Heparin und SP 54 21

5. Statistische Betrachtung 22

D. Diskussion 23

E. Zusammenfassung 29

F. Literaturverzeichnis 30

A. EINLEITUNG

Der Begriff der Oberflächenspannung (Grenzflächenspannung) und die Probleme der Grenzflächenphysik und -chemie blieben im Gegensatz zu vielen anderen physikalisch-chemischen Phänomenen lange Zeit unbekannt. Vielleicht lag es daran, daß die Wirkung oberflächenaktiver Substanzen so vielgestaltig sein kann. Als Beispiele seien hier nur einige Erscheinungen aufgeführt, bei denen die Oberflächenspannung eine Rolle spielt: das Zerstäuben, Schäumen, Benetzen, Emulgieren, das Entstehen von Wolken, Regen, Nebel etc. (29).

So kam es, daß erst im 17. Jahrhundert Erörterungen über dieses Gebiet angestellt wurden. Ohne auf weitere Erläuterungen einzugehen, seien einige Namen von Forschern genannt, die über Grenzflächenprobleme gearbeitet haben: ROBERT BOYLE, BORELIUS, ROBERT HOOKE, ISAAC VOSSIUS, FRANZ AGGIUNTI, HONORIUS FABRY, J. HAWKSBYE, S'GRAVESANDE, MUSCHENBROECK. Später beschäftigten sich auch CLAIRAULT, LAPLACE, YOUNG, HAUY, GAY-LUSSAC und GAUSS mit Grenzflächenerscheinungen. Besonders in den letzten hundert Jahren ist eine große Zahl von neuen Erkenntnissen erarbeitet worden (29).

Seit Ende des 19. Jahrhunderts spielt auch in der Medizin der Begriff der Oberflächenspannung eine Rolle, und es werden immer mehr Versuche unternommen, die komplexe Wirkung der Oberflächenspannung und die Wirkung von Stoffen, welche die Oberflächenspannung beeinflussen, zu erforschen und zu erklären. Detergentien haben bereits sowohl als diagnostische als auch als therapeutische Mittel in einige Gebiete der Medizin Eingang gefunden. So ist von vielen Detergentien eine bakteriestatische oder bakterizide Wirkung bekannt. Auch für die Diagnostik wurden mit Hilfe von oberflächenaktiven Substanzen verschiedene Tests ausgearbeitet; so z.B. zur Anreicherung von Tuberkelbakterien (27) oder zur Charakterisierung von Viren durch Resistenzbestimmungen (1). Durch neuere Untersuchungen wurde festgestellt, daß oberflächenaktive Substanzen einen deutlichen Einfluß auf die Wirkung verschiedener Antibiotika haben (2, 13, 16).

In der Inneren Medizin ist schon seit längerer Zeit die Wirkung oberflächenaktiver Substanzen auf Sekrete bekannt. Speziell im Bereich des Atemtraktes werden solche Substanzen verwendet. Hier bewirkt das auf die Schleimhaut applizierte Netzmittel auf physikalischem Wege über eine Senkung der Oberflächenspannung eine Lockerung von Schleimmassen und Sekretbelägen, die dann leichter abgehustet werden können (11, 15, 21, 23).

B. I. BEGRIFF DER OBERFLÄCHENSPANNUNG; IHRE BEDEUTUNG UND IHRE MESSUNG

1. Thematik

Die Oberflächenspannung von Flüssigkeiten ist ein physikalischer Meßwert wie etwa die Dichte oder die Viskosität. Normalwerte der Oberflächenspannung des Blutes konnten trotz eingehender Suche in der erreichbaren Literatur nicht gefunden werden. Angaben über die Oberflächenspannung menschlichen Serums differieren in weiten Grenzen (s. S. 10). Deswegen erschien es zunächst angezeigt, Normalwerte für menschliches Blut, Plasma und Serum aufzustellen.

Das Blut enthält physiologischerweise oberflächenaktive Substanzen; an erster Stelle die unveresterten freien Fettsäuren. Von Fettsäuren oder Seifen ist die Senkung der Oberflächenspannung bei Wasser seit langem bekannt. Die mengenmäßig geringe Fraktion der unveresterten Fettsäure im Blut schwankt schon bei Gesunden in weiten Grenzen (6-30 mg%), (14, 26, 31). Die Fettsäuren sind dabei als Anion an das Serumalbumin gebunden.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es, die normale Oberflächenspannung des Blutes, Plasmas und Serums beim Menschen zu untersuchen und festzustellen, ob physiologisch oder therapeutisch erhöhte Fettsäurekonzentrationen die Oberflächenspannung des Blutes herabsetzen können.

2. Begriff der Oberflächenspannung

Die physikalische Chemie bezeichnet jedes Stoffgemisch, dessen Bestandteile durch Grenzflächen voneinander getrennt sind, als ein System und die einzelnen Teile des Systems als Phasen (19, 22). Ausschlaggebend für das Auftreten einer Oberflächenspannung ist immer das Vorhandensein von Grenzflächen. Da in den dieser Arbeit zugrunde liegenden Versuchen nur die Oberflächenspannung zwischen Luft und Flüssigkeit gemessen wurde, seien auch die folgenden Erklärungen auf dieses spezielle System mit den Phasen Luft und Flüssigkeit beschränkt. Prinzipiell gelten jedoch die Gesetze der Oberflächenspannung für jedes System, das sich aus den Phasen fest, flüssig oder gasförmig zusammensetzt (12). Am einfachsten lassen sich die auf die Moleküle aneinandergrenzender Phasen wirkenden Kräfte am Beispiel eines Tropfens erklären. Da molekulare Kraftwirkungen zwischen Flüssigkeit und Luft aus Gründen der sehr differenten spezifischen Dichte vernachlässigt werden können, lassen sich die vom Inneren einer Flüssigkeit auf ihre Oberfläche wirkenden Kräfte für sich erfassen. Die dann zu messende Oberflächenspannung beruht auf der Kohäsion



Abb.1: Wirkung molekularer Zugkräfte in einem Tropfen.

a)



b)



Abb.2: Einfluß der Oberflächenspannung auf die Form von Wassertropfen: a) reines Wasser, b) Wasser + oberflächenaktive Substanz (Seife).

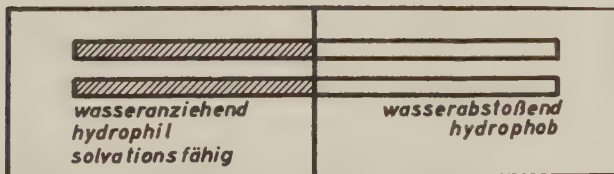


Abb.3: Polarer Aufbau einer oberflächenaktiven Verbindung.

der Teilchen, die sie zur zusammenhängenden Flüssigkeit zusammenzieht. Im Inneren eines Tropfens findet dieser Zug auf jedes einzelne Molekül von allen Seiten mit gleicher Stärke statt; ein Teilchen der Oberfläche wird aber nicht nach außen, sondern nur nach innen gezogen. Dieser nach einwärts gerichtete Zug hat die Tendenz zu einer Verdichtung der Oberfläche und erklärt die Tatsache, daß sich die Oberfläche zu retrahieren versucht (s. Abb. 1). Im Idealfall wird ein Tropfen die Form mit der geringsten Oberfläche einnehmen, also die Form einer Kugel. Um diese minimale Oberfläche zu vergrößern, muß eine Arbeit gegen die wirkenden Oberflächenkräfte geleistet werden. K. L. WOLF definiert die Oberflächenspannung wie folgt: "Unter Oberflächenspannung verstehen wir also schlicht und einfach die mit der Änderung der freien Oberflächenenergie dem Betrag nach gleiche mechanische Arbeit, welche zur Vergrößerung der Oberfläche um die Flächeneinheit aufzuwenden ist. Die im folgenden stets mit dem Symbol σ bezeichnete Oberflächenspannung ist also nichts anderes als die spezifische freie Oberflächenenergie im Sinne der Thermodynamik. Sie hat im cgs-System die Dimension erg/cm^2 oder, was das gleiche ist, dyn/cm und ist eine von den äußeren Bedingungen der Temperatur und des Druckes abhängige, von Stoff zu Stoff verschiedene, d. h. stoffspezifische "Materialkonstante" " (29).

Um den Begriff der Oberflächenspannung zu verdeutlichen, seien zwei Beispiele angeführt. Die bekannten Wasserläufer können auf der Wasseroberfläche hin und her laufen, da ihre Beine vom Wasser nicht benetzt werden. Die Oberflächenspannung verleiht der Wasseroberfläche gewissermaßen eine Haut, auf der das Insekt mit seinen Beinen wie auf einer elastischen Schicht steht. Bei Zusatz eines Netzmittels, durch das die Oberflächenspannung gesenkt wird, sinkt der Wasserläufer sofort unter die Wasseroberfläche, da die Tragfähigkeit dieser elastischen Schicht stark herabgesetzt wird (28).

Als zweites Beispiel sei die Form zweier gleich großer Tropfen von a) reinem Wasser und b) Wasser + oberflächenaktiver Substanz (Seife) angeführt. Im Idealfall würden die beiden Tropfen auf einer nicht benetzbaren Unterlage auf Grund der zusammenziehenden Kraft der Oberflächenspannung Kugelgestalt annehmen. Durch die Schwerkraft wird jedoch die Kugelform abgeplattet und zwar um so mehr, je geringer die Oberflächenspannung des Wassertropfens ist. Anders ausgedrückt: je geringer die Oberflächenspannung ist, um so flacher wird der Tropfen; je größer die Oberflächenspannung ist, um so geringer ist die durch die Schwerkraft bedingte Verformung des Tropfens (s. Abb. 2).

Oberflächenaktive Substanzen spielen in der Technik schon seit langer Zeit eine große Rolle und gewinnen immer größere Bedeutung. Es gibt eine Vielzahl von Namen für diese Stoffe, von denen hier die gebräuchlichsten angeführt seien: oberflächenaktive Substanzen, grenzflächenaktive Stoffe, Netzmittel, synthetische Detergentien, Tenside (30). M. KELLER gibt folgende physikalisch-chemische Definition einer oberflächenaktiven Substanz: "Ein Tensid ist definiert als eine chemische Verbindung, deren Molekül wenigstens eine Gruppe enthält, die eine Affinität zu polaren Oberflächen ausübt, sowie einen Rest, der wenig Affinität zu Wasser besitzt" (17). Oberflächenaktive Verbindungen besitzen also ein strukturelles Gleichgewicht zwischen einem solvationsfähigen, wasseranziehenden (hydrophilen) Teil des Moleküls und einer wasserabstoßenden (hydrophoben) Gruppe (s. Abb. 3).

Durch einen Beschluß des Comité International de la Détérgence (Paris 1954) wurde die große Zahl der wasserlöslichen oberflächenaktiven Substanzen in 6 Hauptgruppen eingeteilt: 1) anionaktive Substanzen, 2) kationaktive Substanzen, 3) nichtionogene Substanzen, 4) amphotere Substanzen, 5) neutrale Salze, 6) Gemische (30).

3. Verschiedene Methoden zur Messung der Oberflächenspannung

Im Laufe der Zeit wurden verschiedene Methoden zur Messung der Oberflächenspannung entwickelt und ausgearbeitet, so daß heute eine große Zahl von Geräten für viele Probleme der Grenzflächenphysik und -chemie zur Verfügung steht. Hier seien nur einige wenige Methoden erwähnt, da jeder Versuch einer genaueren Erläuterung der Meßmethoden den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde. Am bekanntesten sind 1) die Lamellen- oder Bügelmethode, 2) die Stalagmometrie, 3) die Steighöhe von Flüssigkeiten in einer Kapillare.

Bei dem in dieser Arbeit verwendeten Gerät handelt es sich um eine Abwandlung der Bestimmung der Oberflächenspannung mittels Steighöhe einer Flüssigkeit in einer Kapillare. Aus der Formel für die Steighöhe h einer Flüssigkeit in einer Kapillare ($\sigma = \frac{g \cdot r \cdot (\varrho \cdot h)}{2}$) geht hervor, daß mit zunehmender Oberflächenspannung die Steighöhe h zunimmt, da r und g konstant sind und ϱ sich bei den untersuchten Flüssigkeiten kaum verändert. Damit kann man h als direkt proportional zu σ betrachten.

Bei der angewandten Methode wird im Prinzip festgestellt, welcher Druck nötig ist, um die zu untersuchende Flüssigkeit daran zu hindern, in einer Kapillare hochzusteigen (Blasendruckmethode); aus dem aufgewendeten Druck läßt sich direkt auf die Oberflächenspannung schließen. Je größer die Oberflächenspan-

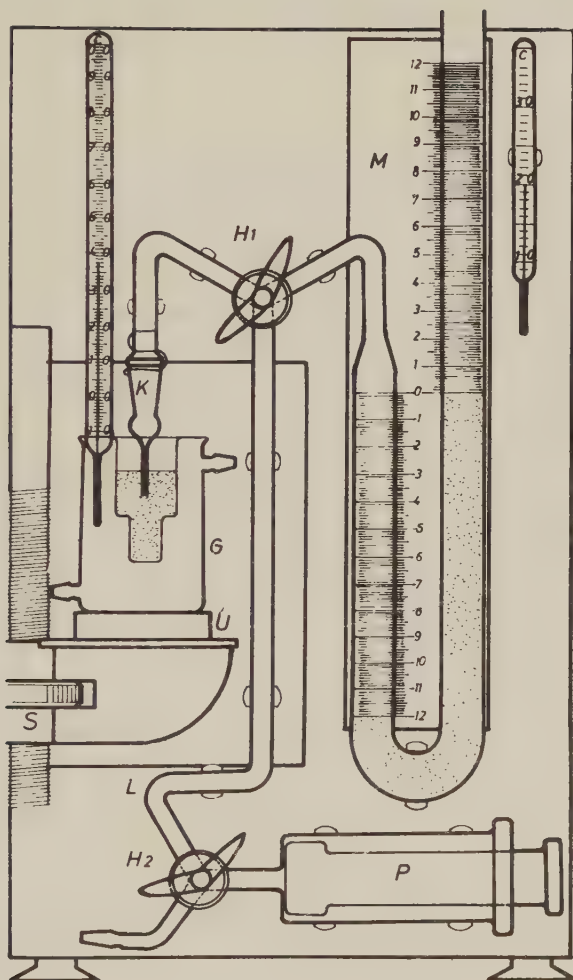


Abb.4: Beschreibung des Gerätes zur Messung der Oberflächenspannung; G = Gefäß, H1 und H2 = Dreiweghähne, K = Kapillare, L = Luftschlauch, M = Manometer, P = Pumpe, S = Spindel, U = Unterlegscheibe.

nung einer Flüssigkeit ist und je höher diese also in einer Kapillare steigen würde, um so größer ist auch der aufzuwendende Druck, um die Flüssigkeit am Aufsteigen zu hindern.

4. Gerätebeschreibung

Verwendet wurde ein Gerät der Firma Schmidt/Mainz, das auf einer Konstruktion von Dr. Dr. SCHWEN beruht. Das Gerät setzt sich aus zwei Hauptteilen zusammen (s. Abb. 4), nämlich der Kapillare K und dem Manometer M, die durch ein Glasrohr in Verbindung stehen. Das Manometer M ist mit destilliertem Wasser gefüllt, dem ein Netzmittel (Cetyl-trimethyl-ammonium-bromid) in einer Konzentration von 500 mg% zugegeben wurde. Die Wassersäule wird so eingestellt, daß der untere Rand der Menisken in beiden Schenkeln der kommunizierenden Röhre bei der Marke 0 steht. Man bringt die zu prüfende Flüssigkeit in das Gefäß G, setzt die Spitze der Kapillare K durch Heben oder Senken des Gefäßes mit Hilfe der Spindel S auf die Flüssigkeitsoberfläche und schiebt die Unterlegscheibe U von 1,0 cm Dicke unter das Gefäß. Als Gefäß wurde ein Mikrobecher verwendet, der mit einem Thermostaten (Fa. Haake/Berlin) auf einer gewünschten Temperatur gehalten werden konnte. Die Temperaturabweichung des Thermostaten wird von der Firma mit $\pm 0,02^{\circ}\text{C}$ angegeben. Mit dem Hahn H1 wird die Verbindung zwischen Manometer M und Luftschlauch L hergestellt. Die Luft wird mittels einer Pumpe P über die Hähne H2 und H1 bis zu einer bestimmten Marke in das Manometer M gedrückt, und anschließend wird mittels H1 der Luftweg gesperrt. Mit H1 wird dann die Verbindung zwischen Manometer und Kapillare hergestellt. Die unter Überdruck stehende Luft entweicht in Form von Blasen aus der Kapillare. Wenn die Blasenbildung aufgehört hat, liest man den Stand der beiden Wassersäulen in cm ab und addiert die beiden Werte ($= h$).

Bedingt durch die unter Druck entweichende Luft kommt es zu Beginn der Messung zu einem raschen Absinken der Wassersäule im Manometer; erst nach etwa 15 min wird ein relativ stabiler Wert erreicht, der im folgenden nur noch geringgradig abnimmt. Bedingt durch die Methodik des Gerätes kann also frühestens zu dem genannten Zeitpunkt mit der Messung der Oberflächenspannung begonnen werden. Um außerhalb des durch das Gerät bedingten Abfalls der Manometersäule zu liegen, wurde bei allen dieser Arbeit zu Grunde liegenden Versuchen der 30 min-Wert als Bezugswert genommen.

5. Dimensionsbetrachtung

Die Formel für die Oberflächenspannung lautet:

$$\sigma = \frac{g \cdot r (\vartheta \cdot h)}{2}$$

In dem für das Gerät speziellen Fall lautet die Formel:

$$\sigma = \frac{g \cdot r (h_1 \cdot \vartheta_1 - h_2 \cdot \vartheta_2)}{2}$$

$$g = \text{Erdbeschleunigung (für Mitteleuropa)} = 981 \left[\frac{\text{cm}}{\text{sec}^2} \right]$$

$$r = \text{Radius der Kapillare in } [\text{cm}]$$

$$h_1 = \text{Abstand der beiden Menisken im Manometer in } [\text{cm}]$$

$$h_2 = \text{Eintauchtiefe der Kapillare in } [\text{cm}]$$

$$\vartheta_1 = \text{Dichte der Manometerflüssigkeit in } \left[\frac{\text{gr}}{\text{cm}^3} \right]$$

(für Wasser von 20°C = 0,9982), (24);

$$\vartheta_2 = \text{Dichte der zu prüfenden Flüssigkeit in } \left[\frac{\text{gr}}{\text{cm}^3} \right]$$

$$[h] = [\text{cm}]$$

$$[r] = [\text{cm}]$$

$$[\vartheta] = \left[\frac{\text{gr}}{\text{cm}^3} \right]$$

$$[g] = \left[\frac{\text{cm}}{\text{sec}^2} \right] = \left[\frac{\text{cm}}{\text{sec}^2} \cdot \text{gr} \cdot \frac{1}{\text{gr}} \right]; \quad \left[\frac{\text{cm}}{\text{sec}^2} \cdot \text{gr} \right] = [\text{dyn}]$$

$$[g] = \left[\frac{\text{dyn}}{\text{gr}} \right]$$

$$\sigma = \frac{g \cdot r \cdot (\vartheta \cdot h)}{2}$$

$$[\sigma] = \left[\frac{\text{dyn} \cdot \text{cm} \cdot \text{cm} \cdot \text{gr}}{\text{gr} \cdot \text{cm}^3} \right] = \left[\frac{\text{dyn}}{\text{cm}} \right]$$

II. VORUNTERSUCHUNGEN UND LITERATURVERGLEICH

1. Schwierigkeiten bei der Messung der Oberflächenspannung

Wie schon bei der Definition der Oberflächenspannung erwähnt, ist diese von der Temperatur abhängig. Da es sich bei allen Versuchen um die Messung der Oberflächenspannung von Blut, Plasma oder Serum handelt, wurde eine Temperatur von 37°C gewählt, um möglichst im Bereich der physiologischen Temperatur des Blutes zu liegen.

Wie sich herausstellte, lag die Oberflächenspannung eines frischen Serums höher als der Wert, der sich bei dem gleichen Serum fand, nachdem dieses mehrere Stunden bei 4°C oder bei Raumtemperatur aufbewahrt worden war. Bei Messungen, die über einen längeren Zeitraum gingen, fand M. PICON, daß selbst nach 50 h immer noch ein geringgradiger Abfall der Oberflächenspannung festzustellen war (25). Die Erklärung für das Absinken der Oberflächenspannung über einen längeren Zeitraum hinweg dürfte darin zu suchen sein, daß die im Serum vorhandene Lipoproteinlipase im Laufe der Zeit aus Triglyceriden unveresterte Fettsäuren abspaltet, die als oberflächenaktive Substanzen die Oberflächenspannung senken (10). Hierauf dürfte wohl auch der von M. PICON angeführte Effekt beruhen.

Um die Abspaltung von unveresterten Fettsäuren *in vitro* zu verhindern, wurde mit dem Phosphorsäureester E 600 der Firma Bayer/Leverkusen (Mintacol^(R)) die Lipolyse gehemmt. Nach Zusatz von Mintacol ergab sich bei wiederholt vorgenommenen Messungen des gleichen Serums nach verschieden langem Stehen bei Raumtemperatur keine Differenz der gefundenen Werte für die Oberflächenspannung.

2. Einfluß von Mintacol und Na-Citrat auf die Oberflächenspannung von Plasma und Serum

Mintacol selbst hatte keinen Einfluß auf die Oberflächenspannung (s. Tab. 1). Für alle nachfolgenden Versuche wurde deswegen eine gleichbleibende Konzentration von 200 mg%, bezogen auf Plasma bzw. Serum, gewählt.

	Plasma A	Plasma B	Plasma C
0-Wert	53.3	52.4	53.3
200 mg% Mintacol	53.3	52.3	53.2

Tab. 1: Einfluß von Mintacol auf die Oberflächenspannung von Plasma.

Um gleichzeitig zusätzliche Messungen, die außerhalb des Rahmens dieser Arbeit lagen, durchführen zu können, wurde bei allen In-Vivo-Versuchen Plasma verwendet. Damit wurde die Frage aufgeworfen, ob die üblichen Antikoagulantien einen Einfluß auf die Oberflächenspannung haben würden. Untersucht wurde die Wirkung von Na-Citrat, Na-Oxalat und Heparin. Bei allen drei Substanzen zeigte sich selbst bei sehr hohen Konzentrationen nur eine geringgradige Änderung der Oberflächenspannung. Da bei Na-Citrat die Abweichung gegenüber dem Null-Wert, selbst bei hoher Konzentration, nur im Bereich der Fehlerbreite des Gerätes lag, fiel die Wahl auf diese Substanz. Bei Na-Oxalat in hoher Konzentration lagen die Werte ebenfalls noch im Bereich der Fehlerbreite der Methode (s. Tab. 2 und 3).

	0 mg%	380 mg%	760 mg%	1 520 mg%
Serum A	52.7	52.9	52.5	52.4
Serum B	53.8	53.7	53.6	53.5
Serum C	53.8	53.7	53.5	53.6

Tab. 2: Einfluß von Na-Citrat auf die Oberflächenspannung von Serum.

	0 mg%	100 mg%	200 mg%	400 mg%
Serum	52.8	52.7	53.1	53.1

Tab. 3: Einfluß von Na-Oxalat auf die Oberflächenspannung von Serum.

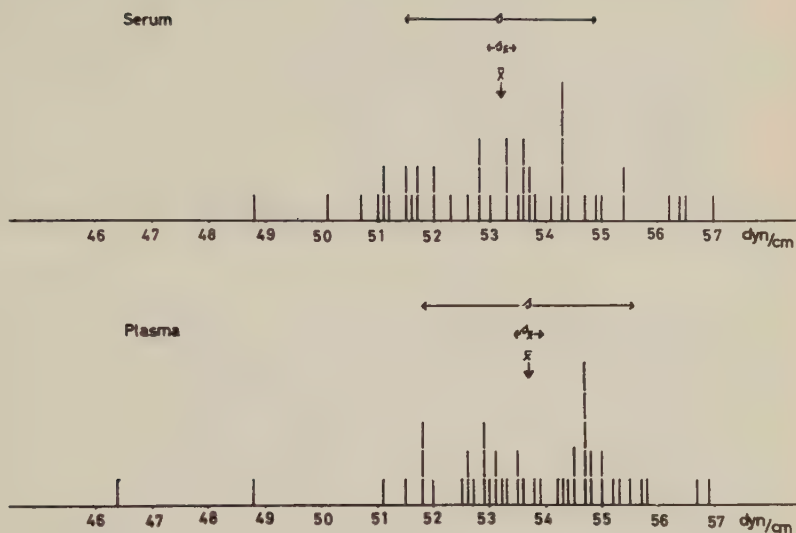


Abb.5: Verteilung der Werte von Serum und Plasma und deren arithmetischen Durchschnittswerten $\bar{x}$, Standardabweichungen der Mittelwerte $s_{\bar{x}}$ und Standardabweichungen s bei gesunden Probanden.

Bei allen drei Substanzen ließ sich auf jeden Fall bei den üblicherweise angewandten gerinnungshemmenden Konzentrationen kein signifikanter Einfluß auf die Oberflächenspannung von Serum und Plasma nachweisen.

Die bei der Messung der Oberflächenspannung von Blut gefundenen Werte differierten relativ stark; wohl deshalb, weil innerhalb der Meßzeit von 30 Minuten häufig eine Sedimentation der Erythrocyten eintrat und es zu passageren Verstopfungen der Kapillare kam. Wie später (s. S. 12) genauer ausgeführt wird, ist prinzipiell die Senkung der Oberflächenspannung durch oberflächenaktive Substanzen (z. B. Na-Oleat) bei Blut und Plasma (Serum) gleich groß.

3. Fehlerbreite des Gerätes; Literaturwerte

Um die Fehlerbreite des Gerätes zu ermitteln, wurde Bezug genommen auf den Wert der Oberflächenspannung des Wassers bei 20°C. In der Literatur werden für Wasser Werte zwischen 72.5 und 72.8 dyn/cm angegeben (20, 24). K. L. WOLF gibt für Wasser bei 22°C einen Wert von 72.44 dyn/cm an (29). Nach Vergleich verschiedener Literaturquellen, vor allem solcher neueren Datums, kann für Wasser ein Wert von 72.6 dyn/cm bei 20°C angenommen werden (3). Auf Grund von 30 Eichmessungen ergab sich bei dem verwendeten Gerät ein Mittelwert von 72.6 dyn/cm bei 20°C mit einer maximalen Schwankungsbreite von ± 0.3 dyn/cm = $\pm 0.4\%$.

Bei Messungen von Serum lag der minimale Wert bei 48.8 dyn/cm und der maximale Wert bei 57.0 dyn/cm. Als arithmetisches Mittel ergab sich ein Wert von 53.2 dyn/cm mit einer Standardabweichung des Mittelwertes von ± 0.25 dyn/cm; die Standardabweichung betrug ± 1.7 dyn/cm. Bei Plasma lag bei 46 durchgeführten Messungen das Minimum bei 46.4 dyn/cm und das Maximum bei 56.9 dyn/cm. Hier betrug das arithmetische Mittel 53.7 dyn/cm mit einer Standardabweichung des Mittelwertes von ± 0.28 dyn/cm und einer Standardabweichung von ± 1.9 dyn/cm (s. Abb. 5).

Sowohl bei Plasma als auch bei Serum zeigte sich bei den männlichen und weiblichen Probanden kein signifikanter Unterschied der Oberflächenspannung.

Ein durchschnittlicher Wert der Oberflächenspannung von Serum bzw. Plasma ist aus der vorhandenen Literatur nur schwerlich festzustellen, da häufig die verschiedenen Methoden der Messung und die Zeit, nach der die Ablesung der Werte erfolgte, nicht angegeben wurden. Hier einige Werte von Serum, um die Schwankungsbreite der angegebenen Werte zu demonstrieren: BENHAMOU und BEGUET 53-57 dyn/cm, SAUER 57-58 dyn/cm, ACHARD, LEVY und GEORGIAHAKIS 47-53 dyn/cm (25), DOCUMENTA GEIGY 57 dyn/cm bei

16-18°C und 47 dyn/cm bei 37°C (4). Insgesamt schwanken die angegebenen Literaturwerte in einem Bereich von 47-65 dyn/cm.

C. ERGEBNISSE

I. IN-VITRO-VERSUCHE

1. Normalwerte

Es wurden 47 Messungen mit Serum und 46 Messungen mit Plasma von gesunden männlichen und weiblichen Versuchspersonen durchgeführt, wobei in einigen Fällen die Oberflächenspannung von Plasma und Serum der gleichen Versuchsperson gemessen wurde. Zur Datenbeschreibung wurden der arithmetische Durchschnittswert, die Varianz, die Standardabweichung und die Standardabweichung des Mittelwertes in statistisch üblicher Weise errechnet ⁺⁾.

Aus den Ergebnissen geht hervor, daß sich bei den Werten für die Oberflächenspannung von Serum und Plasma kein wesentlicher Unterschied zeigen läßt. Bei wiederholten Meßreihen mit dem gleichen Serum oder Plasma ergab sich eine Fehlerbreite von ca. 0,6%. Trotz der höheren Temperatur gegenüber dem Wert von Wasser bei 20°C hält sich also die durch das Gerät bedingte Abweichung in sehr engem Rahmen und beeinflusst die bei den Versuchen gefundenen Werte nur minimal (s. Tab. 4).

+)		$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$
Durchschnittswert		
Varianz		$s^2 = \frac{1}{n-1} \left[\sum_{i=1}^n x_i^2 - \frac{\left(\sum_{i=1}^n x_i \right)^2}{n} \right]$
Standardabweichung		$s = +\sqrt{s^2}$
Standardabweichung des Mittelwertes		$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$

Serum A	51.1	51.6	51.5	51.6	51.7
Serum B	50.1	50.4	50.3	50.4	50.1
Serum C	54.5	54.5	54.5	54.5	54.4
Plasma	51.6	51.8	51.8	51.8	51.8

Tab. 4: Meßwerte der Oberflächenspannung (30 min-Wert) von Serum und Plasma bei wiederholten Messungen.

2. Vergleich der Oberflächenspannung von Blut und Plasma

Um die oben (s. S. 9) angeführte Sedimentation der Erythrocyten nach Möglichkeit auszuschließen, wurde für die beiden folgenden Versuche Blut von Versuchspersonen genommen, das eine sehr geringe Blutkörperchensenkung von 1 in der ersten und 2 in der zweiten Stunde aufwies. Zuerst wurde bei zwei Probanden in zwei Meßreihen mit je fünf Messungen die Oberflächenspannung von Blut und Plasma gemessen. Das zu untersuchende Blut wurde durch Zusatz von 380 mg% Na-Citrat ungerinnbar gemacht; außerdem wurde Mintacol in einer Konzentration von 200 mg% hinzugegeben. Aus Tabelle 5 (s. S. 12) geht hervor, daß sich die Oberflächenspannung von Blut und Plasma kaum unterscheiden; der Mittelwert der Oberflächenspannung von Blut lag bei fünf Messungen bei Proband A bei 50.0 dyn/cm und bei Plasma bei 50.2 dyn/cm. Bei Proband B lag der Mittelwert der Oberflächenspannung von Blut bei 52.5 dyn/cm und bei Plasma bei 52.7 dyn/cm. Wie aus der Tabelle weiterhin hervorgeht, war jedoch bei beiden Probanden die Abweichung der Oberflächenspannung vom Mittelwert bei Blut größer als bei Plasma. Statistisch ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Varianzen (geprüft mittels F-Test; $P \leq 1\%$).

Blut A	Plasma A	Blut B	Plasma B
50.2	50.1	52.9	52.6
50.0	50.3	52.4	52.8
51.0	50.2	52.0	52.9
49.4	50.1	52.7	52.6
49.2	50.1	52.2	52.8

Tab. 5: Vergleich der Oberflächenspannung von Blut und Plasma.

In einem weiteren Versuch wurde den Probanden 20 ml Nüchternblut abgenommen und durch Zusatz von 380 mg% Na-Citrat ungerinnbar gemacht; außerdem wurde Mintacol in einer Konzentration von 200 mg% zugegeben. In zwei Reagenzgläser wurden je 10 ml Blut eingefüllt und in das erste Na-Oleat in einer Konzentration von 40 mg%, in das zweite physiologische NaCl als Vergleichssubstanz in entsprechender Menge zugegeben. Zuerst wurde die Oberflächenspannung des Normalblutes gemessen, anschließend diejenige des mit Na-Oleat versetzten Blutes. Da nun die Oberflächenspannung des gleichen Plasmas interessierte, wurde das Blut anschließend bei 3000 U/min 10 min lang zentrifugiert. Danach wurde das Plasma abpipettiert und in gleicher Weise gemessen (s. Tab. 6). Wie aus der Tabelle hervorgeht, besteht also zwischen Blut und Plasma nach Zusatz gleicher Konzentrationen von Na-Oleat kein Unterschied im Abfall der Oberflächenspannung. Im Einzelfall ist die Oberflächenspannung des Blutes wegen der schon angeführten meßtechnischen Schwierigkeiten (s. S. 9) unterschiedlich und kann deshalb sowohl etwas über als auch etwas unter der Oberflächenspannung des entsprechenden Plasmas liegen. Jedoch sinkt die Oberflächenspannung von Blut und Plasma nach Zusatz von Na-Oleat grundsätzlich gleichsinnig und in gleichem Ausmaße ab.

		Blut	Plasma
PROBE A	Null-Wert	51.4	52.2
	40 mg%		
	Na-Oleat	49.7	48.6
	$\Delta \sigma$	1.7	1.6
PROBE B	Null-Wert	48.2	48.9
	40 mg%		
	Na-Oleat	47.6	48.4
	$\Delta \sigma$	0.6	0.5
PROBE C	Null-Wert	52.3	51.5
	40 mg%		
	Na-Oleat	50.5	49.8
	$\Delta \sigma$	1.8	1.7
PROBE D	Null-Wert	51.1	50.4
	40 mg%		
	Na-Oleat	48.5	48.2
	$\Delta \sigma$	2.6	2.2

Tab. 6: Vergleich der Oberflächenspannung von Blut und Plasma vor und nach Zusatz von Na-Oleat ($\Delta \sigma$ = Abfall der Oberflächenspannung).

Nachdem angenommen werden durfte, daß die Oberflächenspannung von Blut und Plasma gleichzusetzen ist, wurde für alle In-Vivo-Versuche Plasma verwendet. Wie später gezeigt wird, wird durch Zusatz von Na-Oleat die Oberflächenspannung von Plasma und Serum in gleicher Weise gesenkt. Die In-Vitro-Versuche wurden zum größten Teil der Einfachheit halber mit Serum durchgeführt.

3. Wirkung von Na-Oleat auf die Oberflächenspannung von Plasma und Serum

Da bei allen folgenden Versuchen bestimmte gleichbleibende Konzentrationen von Na-Oleat verwendet wurden, wurde zuerst eine Na-Oleat-Standardlösung mit steigenden Konzentrationen hergestellt. Von Na-Oleat wurden folgende Standardlösungen bereitet: 0, 20, 40, 60, 80, 120, 160-er Standardlösung. Dies ist so zu verstehen, daß der Zusatz von 0.1 ml einer jeweiligen Standardlösung zu 5 ml Plasma oder Serum eine entsprechende Konzentration in mg% ergab. Am Beispiel des 40-er Standards sei das noch einmal demonstriert: ein Zusatz von 0.1 ml Na-Oleat-Standardlösung zu 5 ml Plasma oder Serum ergibt eine Na-Oleat-Konzentration von 40 mg pro 100 ml Plasma oder Serum (= 40 mg%).

Zuerst seien nun die Verhältnisse bei Serum betrachtet. Den Versuchspersonen wurde eine gewisse Menge Nüchternblut abgenommen und sofort Mintacol in einer Konzentration von 200 mg% zugegeben. Nachdem das Blut geronnen war, wurde es bei 3000 U/min 10 min lang zentrifugiert und anschließend das Serum abpipettiert. Anschließend wurden jeweils 5 ml Serum in Reagenzgläser pipettiert und Na-Oleat in steigender Konzentration zugegeben. Von den so erhaltenen Seren wurden 3 ml in den Mikrobecher des Gerätes eingefüllt, und nachdem dieses eine Temperatur von 37°C erreicht hatte (nach 5 min), mit der Messung begonnen. Maßgebender Wert für die Messung der Oberflächenspannung war der 30 min-Wert, wie bereits ausführlich dargestellt wurde (s. S. 5).

Wie sich herausstellt, fällt die Oberflächenspannung von Plasma und Serum nach Zusatz von Na-Oleat in einer Konzentration von 40 mg% deutlich ab. Der Befund ist bei einer Na-Oleat-Konzentration von 20 mg% noch nicht ausgeprägt; signifikant dagegen bei einer Konzentration von 40 mg% und mehr (Abfall der Oberflächenspannung um ca. 1 dyn/cm bei 40 mg%). Bei allen Meßreihen ergibt sich ein gleichartiger typischer Verlauf bzw. Abfall der Oberflächenspannung (s. Tab. 7).

mg %	Serum A	Serum B	Serum C	Plasma A	Plasma B
0	54.3	51.5	56.4	55.4	53.5
20	53.3	52.2	54.6	52.8	52.7
40	52.8	50.8	54.5	51.6	52.7
80	52.3	49.6	52.1	49.0	52.1
120	51.3	- -	- -	48.0	48.6
160	48.2	48.6	49.1	45.0	45.5
320	40.5	- -	- -	40.6	37.2
640	35.1	- -	- -	27.8	35.3
1280	31.2	- -	- -	26.6	35.1

Tab. 7: Einfluß steigender Konzentrationen von Na-Oleat auf die Oberflächenspannung von Plasma und Serum.

Wie aus Tab. 7 und Abb. 6 hervorgeht, erfolgt der Abfall der Oberflächenspannung zunächst kontinuierlich bis zu einem gewissen Minimum (bei ca. 36 dyn/cm). Von da an fällt die Oberflächenspannung auch bei wesentlicher Steigerung der Na-Oleat-Konzentration nur noch geringgradig ab.

Bei Plasma ergeben sich die gleichen Verhältnisse, wie sie schon für Serum aufgezeigt wurden. Bei steigenden Konzentrationen von Na-Oleat fällt die Oberflächenspannung des Plasmas zunächst kontinuierlich ab. Auch hier seien von zwei Meßreihen die entsprechenden Werte aufgezeichnet (s. Tab. 7 und Abb. 6).

mg %	Serum	Plasma A	Plasma B	Mittelwert
0	+ 0.0	+ 0.0	+ 0.0	+ 0.0
20	- 1.0	- 2.6	- 0.8	- 1.5
40	- 1.5	- 3.8	- 0.8	- 2.0
80	- 2.0	- 6.4	- 1.4	- 3.3
120	- 3.0	- 7.4	- 4.9	- 5.1
160	- 6.1	-10.4	- 8.0	- 8.2
320	-13.8	-14.8	-16.3	-15.0
640	-19.2	-27.6	-18.2	-21.7
1280	-23.1	-28.8	-18.4	-23.4

Tab. 8: Mittlerer Verlauf des Abfalls der Oberflächenspannung von Serum (eine Versuchsperson) und Plasma (zwei Versuchspersonen) nach Zusatz steigender Konzentrationen von Na-Oleat (Meßreihen aus Tab. 7).

Um den Abfall der Oberflächenspannung bei steigender Na-Oleat-Konzentration noch einmal zu verdeutlichen, wurde von drei Meßreihen (1 Serum und 2 Plasmen), bei denen alle angegebenen Konzentrationen von 0-1280 mg% gemessen wurden, das arithmetische Mittel der Werte der Oberflächenspannung gebildet und auf einen gemeinsamen Null-Wert bezogen (s. Tab. 8 und Abb. 7).

II. WIRKUNG VON IN VIVO ERHÖHTEN KONZENTRATIONEN UNVERESTERTER FETTSÄUREN AUF DIE OBERFLÄCHENSPANNUNG VON PLASMA

1. Vorversuche

Auf Grund der Vorstellung, daß eine Erhöhung der Konzentration der unveresterten Fettsäuren im Blut sich in einer Senkung der Oberflächenspannung des Blutes bzw. Plasmas zeigen müßte, wurde parallel zu der Messung der Oberflächenspannung des Plasmas auch die Bestimmung der unveresterten Fettsäuren im Plasma durchgeführt. Verwendet wurde die Methode nach DOLE und MEINERTZ (5) in einer Modifikation nach KONITZER et al. (18). Diese Methode

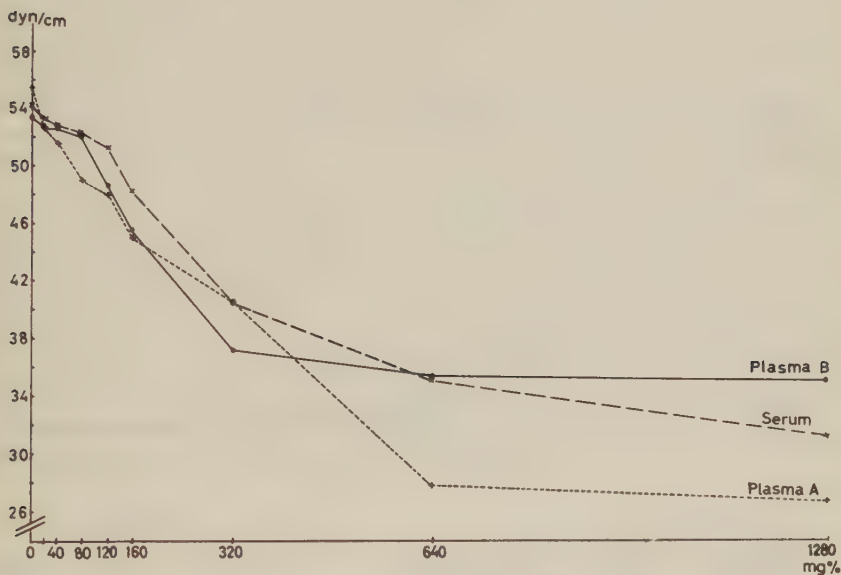


Abb.6: Einfluß steigender Konzentrationen von Na-Oleat auf die Oberflächenspannung von Plasma bei zwei Versuchspersonen (Plasma A und B) und von Serum bei einer Versuchsperson.

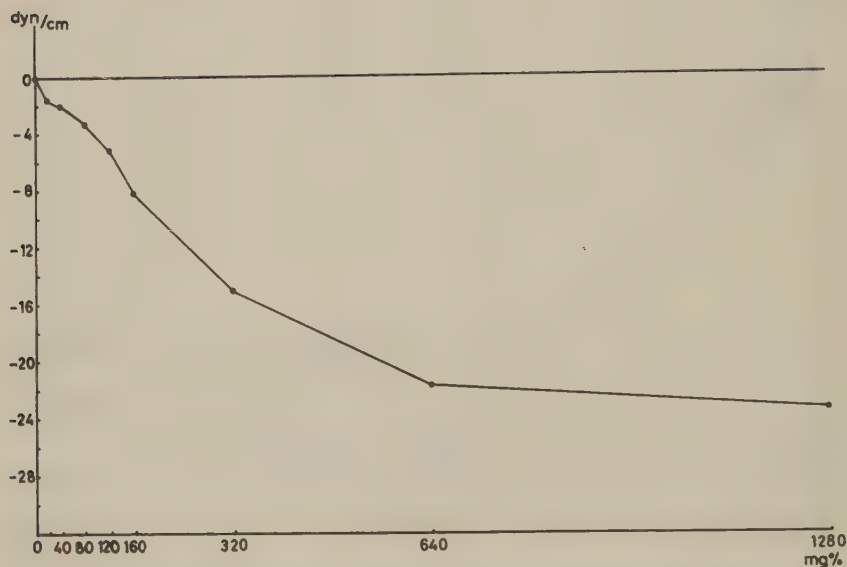


Abb.7: Mittlerer Abfall der Oberflächenspannung in dyn/cm von Serum und Plasma nach Zusatz steigender Konzentrationen von Na-Oleat (arithmetische Mittel der Werte aus Tab.7 bzw. Abb. 6 bezogen auf einen gemeinsamen Null-Wert).

zur Bestimmung der unveresterten langkettigen Fettsäuren in kleinen Plasmamengen beruht auf der photometrischen Messung der von der Protonenkonzentration des Lipidextraktes abhängigen Farbänderung des Methylrots. Im Bereich von 0.15 bis 0.60 mVal unveresteter Fettsäuren pro 1000 ml Plasma beträgt die Fehlerbreite der Doppelbestimmung 1.3%.

Wie in vitro durch Zusatz von Na-Oleat läßt sich in vivo die Konzentration der unveresterten Fettsäuren durch Applikation eines α -Heparins (Liquemin^(R) der Firma Roche/Grenzach) oder eines Pentosan-polysulfoesters (SP 54^(R) der bene-Chemie/München) signifikant erhöhen (26a). Zunächst war zu klären, welche Eigenwirkung die beiden genannten Mittel (Liquemin und SP 54) in vitro auf die Oberflächenspannung von Serum bzw. Plasma haben würden. Als Heparin-Konzentration für die In-vivo-Versuche wird eine Konzentration von ca. 2 mg% gewählt, da eine intravenöse Injektion von 100 mg SP 54 oder 100 mg Heparin (= 10 000 E) beim Erwachsenen etwa einer Konzentration von 2 mg pro 100 ml Blut entspricht. Es zeigte sich, daß nach Zusatz von Heparin bzw. SP 54 zu Blut in vitro keine signifikante Änderung der Oberflächenspannung des Serums und Plasmas erfolgte (s. Tab. 9).

	Null-Wert	2 mg% Hep.		Null-Wert	2 mg% SP 54
Serum A	50.2	50.3	Serum A	55.4	55.4
Serum B	52.0	51.9	Serum B	54.3	54.1
Plasma A	52.9	52.5	Plasma A	52.9	52.9
Plasma B	48.9	48.8	Plasma B	54.3	54.2

Tab. 9: Einfluß von Heparin und SP 54 auf die Oberflächenspannung von Serum und Plasma.

2. Versuchsbeschreibung

Es wurden gesunde Probanden beiderlei Geschlechts im Alter von 19 bis 64 Jahren untersucht, deren Blutkörperchensenkung nicht oder nur geringgradig erhöht war. Um eine durch Nahrungsaufnahme bedingte Freisetzung unveresteter Fettsäuren als mögliche Fehlerquelle auszuschließen, wurden die Versuchspersonen für die Versuche nüchtern gelassen. Sie mußten 15 min vor Versuchsbeginn und während der ganzen Versuchsdauer ruhig liegen. Zu Versuchsbeginn wurde eine Braunüle^(R) (Firma Braun/Melsungen) in eine Armvene gelegt; nach weiteren 15 min wurden 10 ml Blut aus der ungestauten vena cubitalis

durch die Braunüle entnommen. Von diesen 10 ml wurden die für den Versuch benötigten Basiswerte bestimmt, also die Oberflächenspannung und die Konzentration der unveresterten Fettsäuren im Plasma. Zu einem Zeitpunkt 0 wurde dem Probanden in die Vena cubitalis des anderen Arms 2 ml Heparin (ca. 100 mg) bzw. 1 ml SP 54 (100 mg) intravenös injiziert. In einer festgelegten zeitlichen Folge wurden dem Probanden jeweils 10 ml Blut abgenommen, nämlich nach 15, 30, 60 und 120 min nach der intravenösen Injektion des Heparins bzw. des SP 54. Bei mehreren Versuchen wurde jeweils dem gleichen Probanden sowohl Heparin als auch SP 54 im zeitlichen Abstand von 3 bis 4 Tagen injiziert. Um das Gerinnen des Blutes zu verhindern, wurde ein Standard aus Na-Citrat und Mintacol hergestellt. Der Standard wurde so angesetzt, daß 0.25 ml Standard ad 10 ml Blut eine Konzentration von 380 mg% Na-Citrat und von 200 mg% Mintacol ergaben. Durch den hochkonzentrierten Standard konnte der Verdünnungseffekt gering gehalten werden. Die abgenommenen Blutproben wurden sofort nach der Abnahme 10 min lang bei 3000 U/min zentrifugiert und das Plasma anschließend abpipettiert. Unmittelbar darauf wurde auf die bereits geschilderte Art die Oberflächenspannung des Plasmas gemessen. Gleichzeitig wurde die Bestimmung der unveresterten Fettsäuren vorgenommen.

3. Meßergebnisse

a) Heparin (Liquemin)

Für Heparin wurden neun der geschilderten Versuche durchgeführt und ausgewertet. Für alle Meßreihen ergab sich bis auf leichte Abweichungen ein ziemlich typischer Verlauf der Abnahme der Oberflächenspannung und eine Zunahme der Konzentration der unveresterten Fettsäuren. Im folgenden seien nun die einzelnen Ergebnisse der neun Probanden ausführlich besprochen.

Im Mittel zeigte sich schon 15 min nach der intravenösen Injektion von 2 ml Heparin ein deutlicher Abfall der Oberflächenspannung um 2.4 dyn/cm von 55.3 dyn/cm auf 52.9 dyn/cm, der beim 30 min-Wert bereits wieder um 0.2 dyn/cm auf 53.1 dyn/cm angestiegen war. Beim 60 min-Wert lag die Oberflächenspannung um 1.3 dyn/cm unter dem Ausgangswert und erreichte beim 120 min-Wert mit 54.6 dyn/cm den Ausgangswert bis auf 0.7 dyn/cm (s. Abb. 12 und Tab. 12 auf S. 22).

Wie aus Abbildung 8 und 9 hervorgeht, ist der Kurvenverlauf bei allen Probanden im Prinzip gleichartig mit einem stärksten Abfall der Oberflächenspannung 15 min nach der Injektion und einem Wiederanstieg der Oberflächenspannung bis nahe zum Ausgangswert nach 120 min. Korrespondierend zum Abfall der

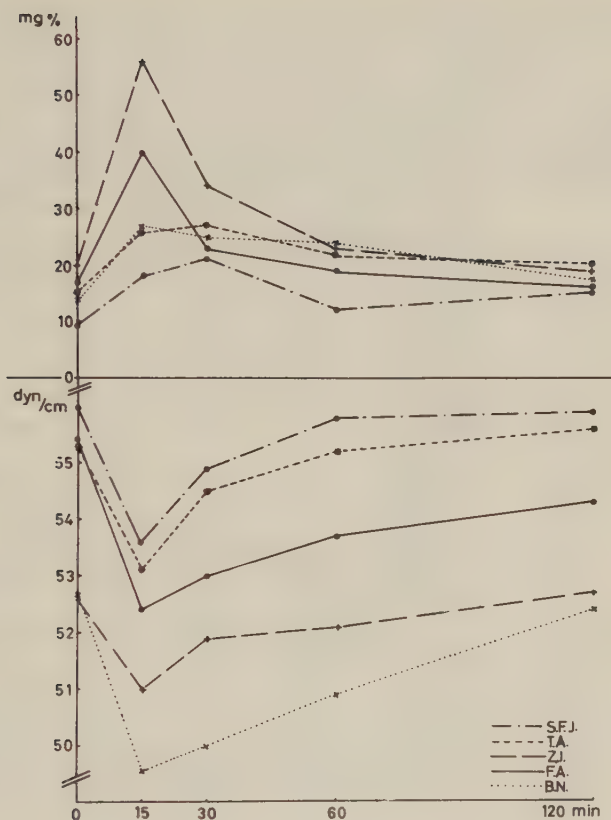


Abb.8: Darstellung des Verhaltens der Oberflächenspannung (unterer Teil der Abbildung) und der Konzentration der unveresterten Fettsäuren im Plasma (oberer Teil der Abbildung) nach intravenöser Injektion von Heparin (Liquemin) in Abhängigkeit von der Zeit bei fünf Probanden.

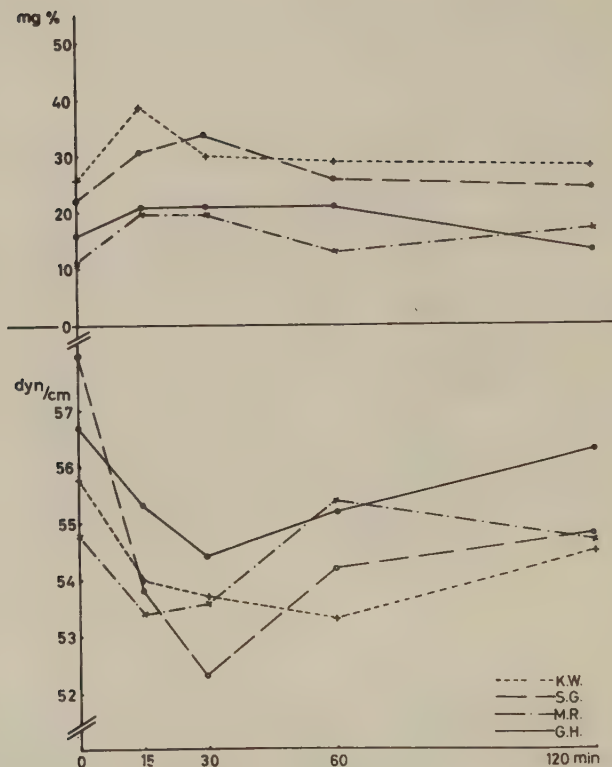


Abb.9: Darstellung des Verhaltens der Oberflächenspannung (unterer Teil der Abbildung) und der Konzentration der unveresterten Fettsäuren im Plasma (oberer Teil der Abbildung) nach intravenöser Injektion von Heparin (Liquemin) in Abhängigkeit von der Zeit bei vier weiteren Probanden.

Oberflächenspannung war beim 15 min-Wert ein deutlicher Anstieg der Konzentration der unveresterten Fettsäuren um 14,4 mg% von 16,7 mg% auf 31,1 mg% festzustellen, der beim 30 min-Wert schon wieder um 5,0 mg% auf 26,1 mg% abgefallen war. Beim 60 min-Wert war ein weiterer Abfall der Konzentration um 5,1 mg% auf 21,0 mg% festzustellen; beim 120 min-Wert lag die Konzentration der unveresterten Fettsäuren nur noch um 2,1 mg% im Mittel über dem Ausgangswert von 16,7 mg% (s. Abb. 12 und Tab. 12).

		0 min	15 min	30 min	60 min	120 min	Name
OFS	dyn/cm	54.8	53.4	53.6	55.4	54.7	M. R.
UFS	mg %	11	20	20	13	17	64 J.
OFS	dyn/cm	52.7	49.6	50.0	50.9	52.4	B. N.
UFS	mg %	14	27	25	24	17	35 J.
OFS	dyn/cm	56.7	55.3	54.4	55.2	56.3	G. H.
UFS	mg %	16	21	21	21	13	58 J.
OFS	dyn/cm	55.3	53.1	54.5	55.2	55.6	T. A.
UFS	mg %	15	26	27	22	20	22 J.
OFS	dyn/cm	55.8	54.0	53.7	53.3	54.5	K. W.
UFS	mg %	26	39	30	29	28	21 J.
OFS	dyn/cm	58.0	53.8	52.3	54.2	54.8	S. G.
UFS	mg %	22	31	34	26	24	23 J.
OFS	dyn/cm	56.0	53.6	54.9	55.8	55.9	S. F. J.
UFS	mg %	9	18	21	12	15	19 J.
OFS	dyn/cm	52.6	51.0	51.9	52.1	52.7	Z. J.
UFS	mg %	20	56	34	23	19	38 J.
OFS	dyn/cm	55.4	52.4	53.0	53.7	54.3	F. A.
UFS	mg %	17	40	23	19	16	26 J.

Tab. 10: Verhalten der Oberflächenspannung und der Konzentration der unveresterten Fettsäuren im Plasma nach intravenöser Injektion von Heparin (Liquemin) in Abhängigkeit von der Zeit bei neun Probanden.

b) SP 54

Für SP 54 wurden sieben der geschilderten Versuche durchgeführt und ausgewertet. Für alle Meßreihen ergab sich bis auf leichte Abweichungen ein ziemlich typischer Verlauf der Abnahme der Oberflächenspannung und eine Zunahme der Konzentration der unveresterten Fettsäuren. Im folgenden seien nun die einzelnen Ergebnisse der sieben Probanden ausführlich besprochen.

Im Mittel zeigte sich 30 min nach der intravenösen Injektion von 1 ml SP 54 ein etwas geringerer Abfall der Oberflächenspannung als bei Heparin. Bei den sieben Probanden lag beim 15 min-Wert die Oberflächenspannung im Mittel mit 53.7 dyn/cm um 1.6 dyn/cm unter dem Ausgangswert von 55.3 dyn/cm und fiel beim 30 min-Wert um weitere 0.1 dyn/cm auf 53.6 dyn/cm ab. Nach 60 min betrug die Senkung der Oberflächenspannung noch 1.4 dyn/cm (53.9 dyn/cm) und nach 120 min hatte sich der Wert für die Oberflächenspannung bei den sieben Probanden mit 54.8 dyn/cm im Mittel wieder bis auf 0.5 dyn/cm dem Ausgangswert von 55.3 dyn/cm genähert (s. S. 22).

Wie aus den Abbildungen 10 und 11 hervorgeht, ist der Kurvenverlauf bei allen Probanden im Prinzip gleichartig mit dem stärksten Abfall der Oberflächenspannung 30 min nach der Injektion von SP 54 und einem langsamen Wiederanstieg der Oberflächenspannung bis nahe zum Ausgangswert nach 120 min. Korrespondierend zum Abfall der Oberflächenspannung war beim 15 min-Wert ein Anstieg der Konzentration der unveresterten Fettsäuren im Mittel um 8.7 mg% von 17.4 mg% auf 26.1 mg% festzustellen, der beim 30 min-Wert noch um weitere 2.6 mg% auf 28.7 mg% angestiegen war. Nach 60 min war ein Abfall der Konzentration der unveresterten Fettsäuren um 6.7 mg% auf 22.0 mg% festzustellen, der beim 120 min-Wert bis auf 2.9 mg% wieder den Ausgangswert von 17.4 mg% erreicht hatte. Der Anstieg der Konzentration der unveresterten Fettsäuren war 30 min nach der Injektion von SP 54 am stärksten (s. Abb. 13 und Tab. 12).

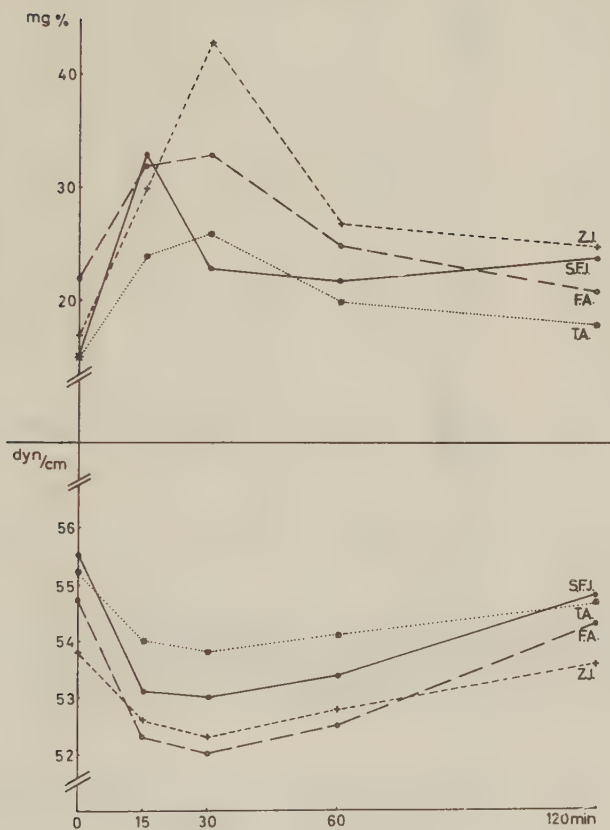


Abb.10: Darstellung des Verhaltens der Oberflächenspannung (unterer Teil der Abbildung) und der Konzentration der unveresterten Fettsäuren im Plasma (oberer Teil der Abbildung) in Abhängigkeit von der Zeit nach intravenöser Injektion von SP 54 bei vier Probanden.

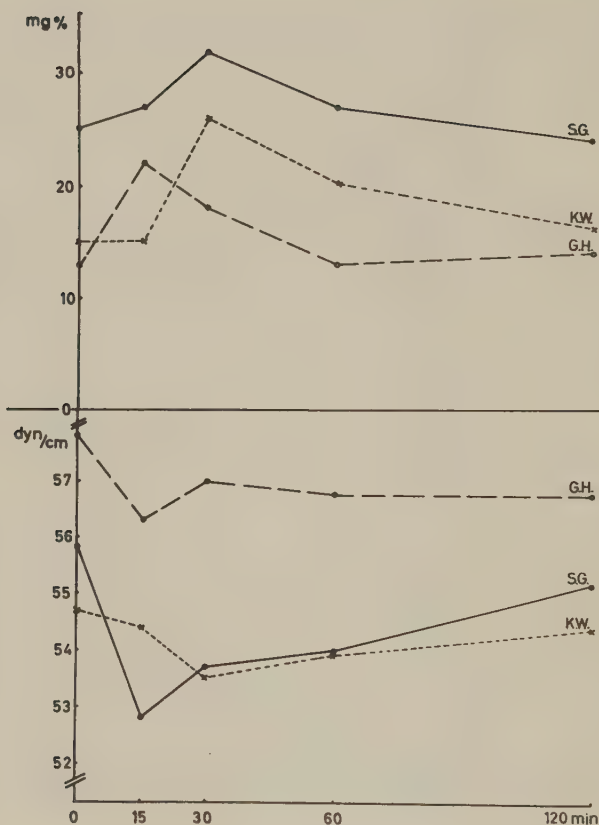


Abb.11: Darstellung des Verhaltens der Oberflächen-
spannung (unterer Teil der Abbildung) und
der Konzentration der unveresterten Fett-
säuren im Plasma (oberer Teil der Abbildung)
in Abhängigkeit von der Zeit nach intra-
venöser Injektion von SP 54 bei drei
weiteren Probanden.

		0 min	15 min	30 min	60 min	120 min	Name
OFS	dyn/cm	57.8	56.3	57.0	56.8	56.8	G. H.
UFS	mg %	13	22	18	13	14	58 J.
OFS	dyn/cm	55.2	54.0	53.8	54.1	54.7	T. A.
UFS	mg %	15	24	26	20	18	22 J.
OFS	dyn/cm	54.7	54.4	53.5	53.9	54.4	K. W.
UFS	mg %	15	15	26	20	16	21 J.
OFS	dyn/cm	55.8	52.8	53.7	54.0	55.2	S. G.
UFS	mg %	25	27	32	27	24	23 J.
OFS	dyn/cm	55.0	53.1	53.0	53.4	54.8	S. F. J.
UFS	mg %	15	33	23	22	24	19 J.
OFS	dyn/cm	53.8	52.6	52.3	52.8	53.6	Z. J.
UFS	mg %	17	30	43	27	25	38 J.
OFS	dyn/cm	54.7	52.3	52.0	52.5	54.3	F. A.
UFS	mg %	22	32	33	25	21	26 J.

Tab. 11: Verhalten der Oberflächenspannung und der Konzentration der unveresterten Fettsäuren im Plasma in Abhängigkeit von der Zeit nach intravenöser Injektion von SP 54 bei sieben Probanden.

4. Vergleich der Ergebnisse nach Injektion von Heparin (Liquemin) und SP 54

Um den Verlauf der Kurven einmal für Heparin und zum anderen für SP 54 besonders deutlich darzustellen, wurde von den neun Meßreihen für Heparin und den sieben Meßreihen für SP 54 das arithmetische Mittel gebildet und damit der generelle Verlauf der Abnahme der Oberflächenspannung und des Anstiegs der Konzentration der unveresterten Fettsäuren demonstriert (s. Tab. 12 und Abb. 12, 13, 14).

Heparin	0 min	15 min	30 min	60 min	120 min
OFS dyn/cm	55.3	52.9	53.1	54.0	54.6
UFS mg %	16.7	31.1	26.1	21.0	18.8

SP 54	0 min	15 min	30 min	60 min	120 min
OFS dyn/cm	55.3	53.7	53.6	53.9	54.8
UFS mg %	17.4	26.1	28.7	22.0	20.3

Tab. 12: Arithmetische Mittelwerte der Oberflächenspannung und der Konzentration der unveresterten Fettsäuren im Plasma in Abhängigkeit von der Zeit nach intravenöser Injektion von Heparin (neun Probanden) und SP 54 (sieben Probanden).

5. Statistische Betrachtung

Sowohl für Heparin als auch für SP 54 wurde der BRAVAIS-PEARSON'sche Korrelationskoeffizient r ermittelt. Weiter wurde versucht, an Hand von Streudiagrammen eine Korrelation zwischen der Abnahme der Oberflächenspannung und dem Anstieg der Konzentration der unveresterten Fettsäuren bei Heparin und SP 54 zu finden. Hierbei wurden die absoluten Größen der Oberflächenspannung und der unveresterten Fettsäuren zu bestimmten Zeitpunkten miteinander in Beziehung gesetzt; ebenso wurden Zusammenhänge der Änderungen beider Größen untereinander bzw. mit den absoluten Größen betrachtet. In keinem der angeführten Fälle ließ sich eine Korrelation zwischen der Abnahme der Oberflächenspannung und dem Anstieg der Konzentration der unveresterten Fettsäuren für Heparin oder SP 54 nachweisen (s. folgende Abbildungen).

Bei allen Probanden wurde eine typische Erhöhung der Konzentration der unveresterten Fettsäuren nach Injektion von Heparin und SP 54 festgestellt. Um die Beziehung zur Oberflächenspannung zu prüfen, wurde eine Hypothese über das Fehlen eines Zusammenhanges zwischen den Veränderungen beider Größen aufgestellt (Null-Hypothese). Sie lautet: "Die Veränderung der Oberflächenspannung nach Injektion von Heparin und SP 54 ist in allen Fällen völlig unabhängig von den Veränderungen der Konzentration der unveresterten Fettsäuren". Obwohl alle Werte der Änderung der Konzentration der unveresterten Fettsäuren

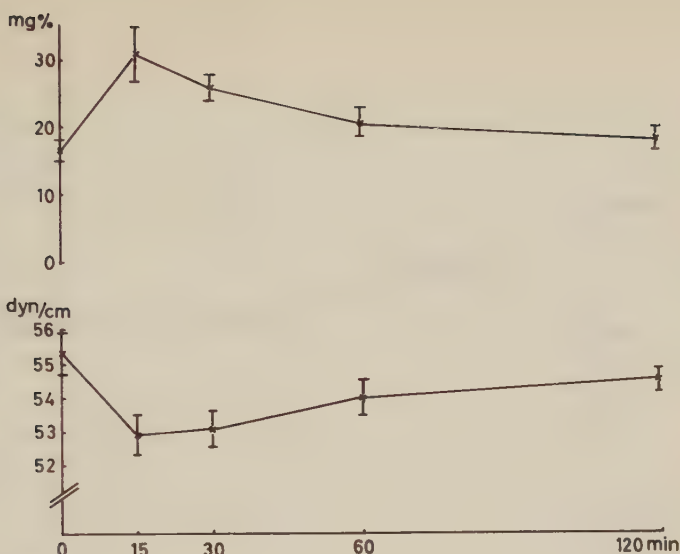


Abb. 12

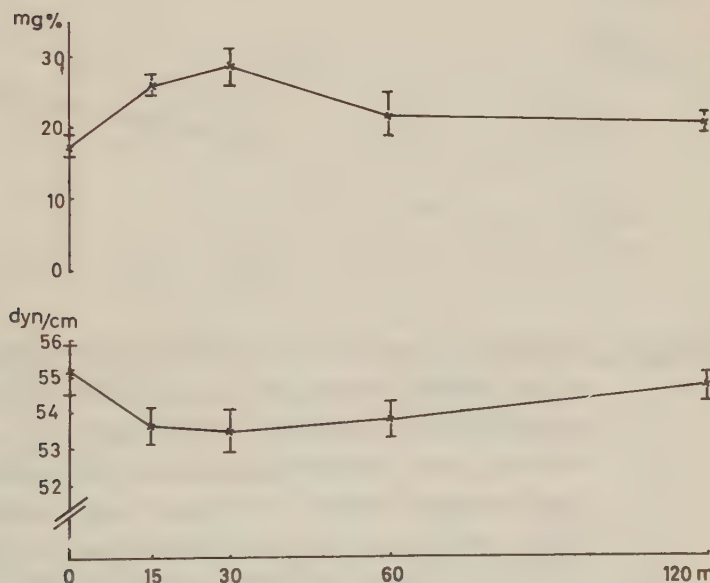


Abb. 13

Abb. 12 u. 13: Darstellung der arithmetischen Mittelwerte (mit Standardabweichungen der Mittelwerte) für den Abfall der Oberflächenspannung (unterer Teil der Abb.) und den Anstieg der Konzentration der unveresterten Fettsäuren (oberer Teil der Abb.) in Abhängigkeit von der Zeit nach Injektion von Heparin (Abb. 12; neun Probanden) und SP 54 (Abb. 13; sieben Probanden).

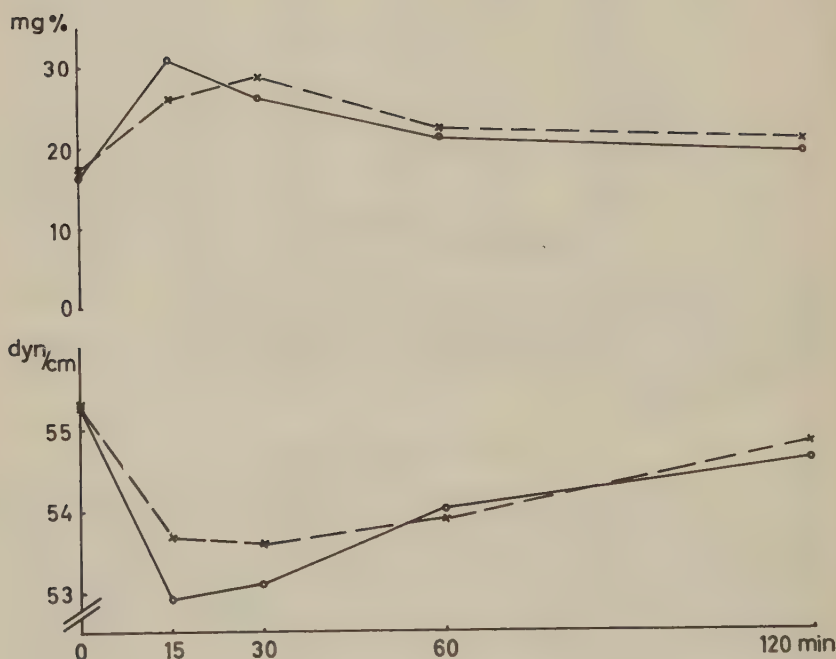


Abb. 14: Vergleich der Kurvenverläufe der arithmetischen Mittelwerte für den Abfall der Oberflächenspannung (unterer Teil der Abb.) und den Anstieg der Konzentration der unveresterten Fettsäuren (oberer Teil der Abb.) in Abhängigkeit von der Zeit nach Injektion von Heparin (—; s. auch Abb. 12) und von SP 54 (---; s. auch Abb. 13).

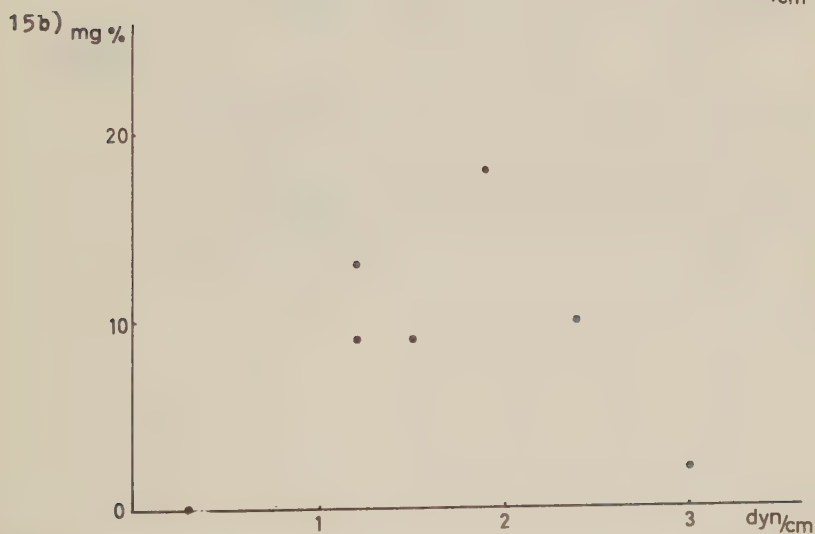
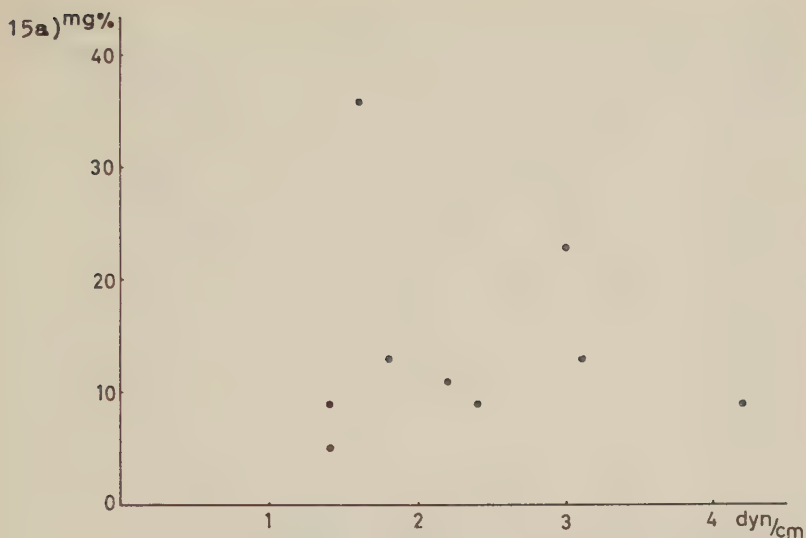
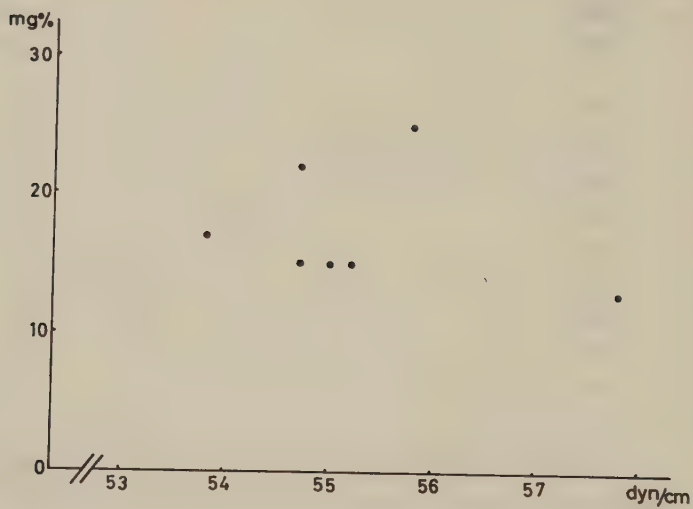
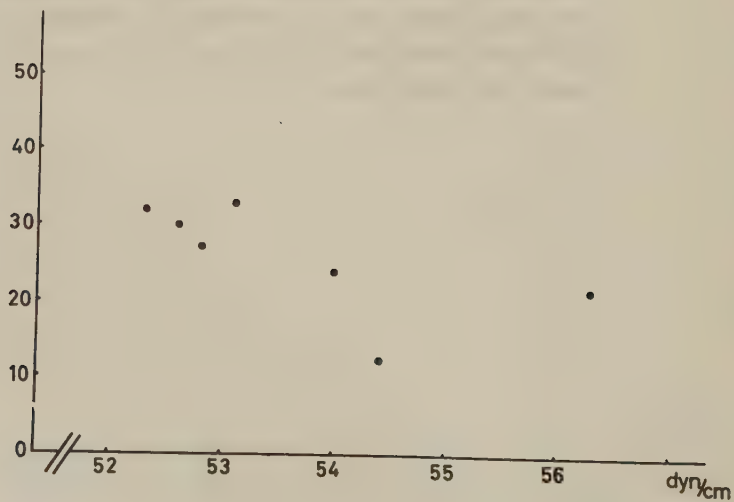


Abb.15: Streuungsdiagramme für die Änderung der Konzentration der unveresterten Fettsäuren und die Änderung der Oberflächenspannung 15 min nach der Injektion a) von Heparin und b) von SP 54.

17a)



17b)



17c)

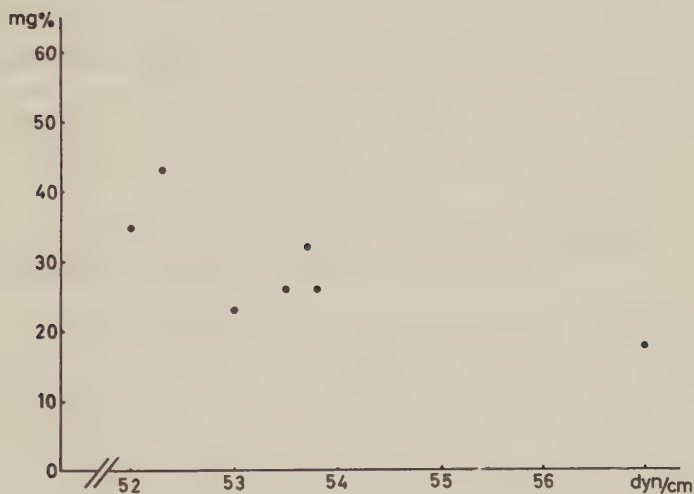


Abb.17: Darstellung der absoluten Größen der unveresterten Fettsäuren und der Oberflächenspannung nach intravenöser Gabe von SP 54 bei sieben Probanden; a) vor der Injektion, b) 15 min nach der Injektion, c) 30 min nach der Injektion.

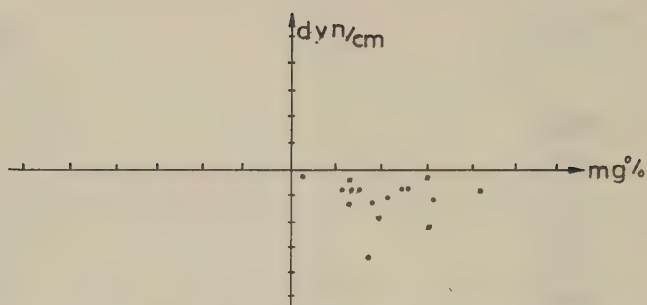


Abb.18: Die Werte des rechten unteren Quadranten wurden bereits in Abb. 15a und 15b gebracht.

positiv sind, erwartet man bei Gültigkeit der Null-Hypothese in der einen Hälfte einer großen Zahl von Fällen positive, in der anderen negative Differenzen der Oberflächenspannung. Diese Null-Hypothese wurde mit Hilfe des Zeichentests geprüft; als Irrtumswahrscheinlichkeit wurde ein Wert von 1% festgelegt ($P \leq 1\%$). Es ergab sich, daß die Null-Hypothese verworfen werden durfte. Graphisch bedeutet die Null-Hypothese, daß sich die Punkte bei Darstellung der Änderung der Konzentration der unveresterten Fettsäuren als Abszisse und der Änderung der Oberflächenspannung als Ordinate sowohl im rechten oberen als auch im rechten unteren Quadranten zufällig verteilen. Nach Ablehnung der Null-Hypothese darf die Häufung der Punkte im rechten unteren Quadranten als signifikant bezeichnet werden.

D. DISKUSSION

Die Bestimmung der Oberflächenspannung ist zur Charakterisierung von Flüssigkeiten neben Angaben über Dichte, Viskosität, Leitfähigkeit u. a. in der Technik, der Chemie und der Physik weit verbreitet. Die Werte für die Oberflächenspannung geben Aufschluß über die Benetzbarkeit, die Kohäsion der Flüssigkeitsmoleküle untereinander und ihr Verhalten an Grenzschichten. Zur Messung der Oberflächenspannung stehen verschiedene Methoden zur Verfügung, so die Lamellen- oder Bügelmethode, die Stalagmometrie und die Steighöhe von Flüssigkeiten in Kapillaren. Bei dem in dieser Arbeit verwendeten Gerät wird die Oberflächenspannung in einer abgewandelten Form über die Steighöhe in einer Kapillare gemessen. Dabei wird aus dem Druck, der nötig ist, die Flüssigkeit am Aufsteigen in der Kapillare zu hindern, direkt auf die Oberflächenspannung geschlossen (Blasendruckmethode, s. S. 4). Mit dem benutzten Gerät nach Dr. Dr. SCHWEN ist eine ausreichend große Genauigkeit zu erreichen; der Aufbau und die Handhabung sind dabei relativ einfach. Um reproduzierbare Werte zu erhalten, ist jedoch einige Übung im Umgang mit dem Gerät erforderlich. Bei Kontrollmessungen der Oberflächenspannung von Wasser ergab sich bei 30 Kontrollmessungen eine Schwankung von nur $\pm 0.4\%$.

Über die Oberflächenspannung von Plasma und Serum existieren in der Literatur nur wenige und differierende Angaben. Die Arbeiten sind meist älteren Datums und geben Werte für Serum zwischen 47 und 65 dyn/cm an (s. S. 9). Für Blut war in der zur Verfügung stehenden Literatur keine Angabe zur Oberflächenspannung zu erhalten. Ebenso sind keine Arbeiten bekannt, in denen die Änderung der Oberflächenspannung von Blut oder Plasma (Serum) in vivo oder in vitro beschrieben ist.

Wie sich bei Kontrollmessungen von Plasma und Serum zeigte, fiel die Oberflächenspannung eines Plasmas oder Serums, das längere Zeit bei Raumtemperatur aufbewahrt wurde, deutlich ab. Dieser Abfall der Oberflächenspannung läßt sich so erklären, daß im Plasma oder Serum während des Stehens bei Raumtemperatur oberflächenaktive Substanzen freigesetzt werden. Dabei dürfte es sich vorwiegend um unveresterte Fettsäuren handeln, da bekannt ist, daß die Konzentration der unveresterten Fettsäuren im Blut bzw. Plasma bei der Lagerung durch Spaltung der Triglyceride (Wirkung der Lipoproteinlipase) deutlich ansteigen (10).

Es ist anzunehmen, daß die wenigen in der Literatur angegebenen Werte, die untereinander stark differieren, auch dadurch verfälscht sind, daß die Konzentration der unveresterten Fettsäuren im Plasma oder Serum beim Stehen bei Zimmertemperatur und während des Meßvorgangs selbst über die Wirkung der Lipoproteinlipase angestiegen war. In sämtlichen durchgeführten Versuchen wurde deswegen die Aktivität der Lipoproteinlipase durch Zusatz von 200 mg% eines Phosphorsäureesters (Mintacol^(R) der Firma Bayer/Leverkusen) gehemmt. Wie sich bei Vorversuchen zeigte, wurde mit einer Konzentration von 200 mg% Mintacol eine vollständige Hemmung erreicht, da die Oberflächenspannung nach Zusatz dieser Mintacol-Konzentration nicht mehr abfiel (s. S. 7).

Um zunächst gültige Normalwerte zu finden, wurde bei 47 gesunden Versuchspersonen die Oberflächenspannung von Serum gemessen. Alle Messungen der Oberflächenspannung von Serum, Plasma und Blut wurden bei 37°C durchgeführt, entsprechend den physiologischen Bedingungen des Blutes. Im Mittel ergab sich für Serum ein Wert von 53.2 dyn/cm mit einer Standardabweichung des Mittelwertes von ± 0.25 dyn/cm (s. S. 9).

Um Versuche mit Plasma durchführen zu können, mußte zunächst der Einfluß von gerinnungshemmenden Substanzen auf die Oberflächenspannung untersucht werden. Hierbei ergab sich, daß bei Zusatz von Na-Citrat, selbst in sehr hohen Konzentrationen, keine Änderung der Oberflächenspannung festzustellen war (s. Tab. 2). Aus diesem Grund wurde für alle In-vitro-Versuche, bei denen Plasma verwendet wurde, als Antikoagulans Na-Citrat in einer Konzentration von 380 mg% gewählt; ebenso wurde bei allen Messungen, die bei den In-vivo-Versuchen durchgeführt wurden, Na-Citrat in gleicher Konzentration verwendet.

Für Plasma wurde die Oberflächenspannung bei 46 gesunden Versuchspersonen gemessen. Im Mittel ergab sich hier ein Wert von 53.7 dyn/cm mit einer Standardabweichung des Mittelwertes von ± 0.28 dyn/cm (s. S. 9). Wie aus den Mittelwerten und deren Standardabweichungen hervorgeht, unterscheidet

sich die Oberflächenspannung von Plasma und Serum nur minimal; die Differenz beider Mittelwerte liegt noch innerhalb der Fehlerbreite der Methode.

Ein Vergleich der Literaturangaben für Serum und Plasma mit den von mir gefundenen Werten ist kaum möglich, da die Messungen der verschiedenen Autoren bei unterschiedlichen Temperaturen durchgeführt wurden und außerdem verschiedene Meßgeräte und Meßmethoden verwendet wurden; in manchen Arbeiten wurden auch die Methodik und die Meßbedingungen nur sehr ungenau angegeben (s. S. 9).

Bei Messungen der Oberflächenspannung von Blut ergaben sich Schwankungen der gefundenen Werte nach oben und unten; dennoch stimmte der Mittelwert der Oberflächenspannung von Blut mit dem Mittelwert der Oberflächenspannung des entsprechenden Plasmas praktisch überein (s. Tab. 5). Es durfte angenommen werden, daß die Verhältnisse der Oberflächenspannung bei Blut und Plasma grundsätzlich gleich sind bzw. daß für die Oberflächenspannung des Blutes der flüssige Anteil (Phase) maßgebend ist. Aus diesem Grund wurde bei weiteren Versuchen auf die Messung der Oberflächenspannung von Blut verzichtet, da sich bei dem verwendeten Gerät insofern Schwierigkeiten ergaben, als es zu passageren Verstopfungen der Kapillaröffnung durch Erythrocytenaggregate oder zu einer stärkeren Sedimentation der Erythrocyten während des Meßvorgangs kam (s. S. 9).

Neben der Bestimmung von Normalwerten für die Oberflächenspannung von Serum, Plasma und Blut war es von Interesse festzustellen, ob bei Blut oder Plasma *in vitro* und *in vivo* durch eine Erhöhung der Konzentration der unveresterten Fettsäuren als oberflächenaktive Substanz die Oberflächenspannung von Blut oder Plasma geändert werden kann. Da Seifen bzw. unveresterte Fettsäuren die Oberflächenspannung von Wasser oder anderen Flüssigkeiten senken können, war anzunehmen, daß unveresterte Fettsäuren bzw. das verwendete Na-Oleat auch die Oberflächenspannung von Plasma oder Serum senken könnten.

Als Beispiel für eine unveresterte Fettsäure wurde die Ölsäure in Form des Na-Oleats verwendet und zunächst dessen Wirkung auf Blut, Plasma und Serum *in vitro* untersucht.

Bei Zusatz von Na-Oleat zu Plasma und Serum in steigenden Konzentrationen kam es, wie aus mehreren Meßreihen hervorgeht, zu einem typischen konzentrationsabhängigen Abfall der Oberflächenspannung (s. Tab. 7 und Abb. 6). Zunächst ergab sich ein relativ starker Abfall der Oberflächenspannung, der sich bei höheren Konzentrationen asymptotisch einem Minimum näherte, das allerdings bei der sehr hohen Konzentration von 1280 mg% Na-Oleat noch nicht erreicht war. Weiter zeigten sich bei den Versuchen, bei denen die

Oberflächenspannung nach Zusatz von Na-Oleat bestimmt wurde, geringe Differenzen der Werte für die Oberflächenspannung von Blut und Plasma beim gleichen Probanden. Der Abfall der Oberflächenspannung nach Zusatz von 40 mg% Na-Oleat war jedoch bei Blut ebenso groß wie bei dem entsprechenden Plasma (s. Tab. 6).

Da sich zeigte, daß in vitro nach Zusatz von Na-Oleat in Konzentrationen, die auch in vivo möglich sind, ein deutliches Absinken der Oberflächenspannung erreicht wurde, war anzunehmen, daß auch in vivo eine Erhöhung der Konzentration der unveresterten Fettsäuren eine Senkung der Oberflächenspannung hervorrufen könnte. Eine Erhöhung der Konzentration der unveresterten Fettsäuren läßt sich leicht durch die Injektion von α -Heparin oder eines heparinähnlichen Körpers (SP 54) erreichen (26a). Die Erhöhung der Konzentration der unveresterten Fettsäuren kann dann das Mehrfache des Ausgangswertes betragen. Es kommt dabei über eine Aktivierung der körpereigenen Lipoproteinelipase zur verstärkten Aufspaltung der Triglyceride der Lipoproteide in Diglyceride und unveresterte Fettsäuren. Der Anstieg der Konzentration der unveresterten Fettsäuren im Blut müßte sich daher theoretisch auch in einem Abfall der Oberflächenspannung des Blutes äußern und nachgewiesen werden können. Um sicher zu gehen, daß die Senkung der Oberflächenspannung in vivo nicht auf einer Eigenwirkung der injizierten Substanzen Heparin und SP 54 beruht, wurde zunächst der Einfluß dieser Substanzen in vitro auf Plasma und Serum untersucht. Bei einer Konzentration von 2 mg%, die etwa der verwendeten Blutkonzentration bei den In-vivo-Versuchen entspricht, ließ sich weder bei Heparin noch bei SP 54 eine Änderung der Oberflächenspannung von Plasma oder Serum in vitro nachweisen (s. Tab. 9). Eine Änderung (Absinken) der Oberflächenspannung in vivo dürfte demnach nicht auf eine direkte Wirkung dieser Substanzen zurückzuführen sein. Es zeigte sich, daß es bei allen Probanden, denen Heparin oder SP 54 intravenös injiziert wurde, zu einem deutlichen Absinken der Oberflächenspannung und einem deutlichen Anstieg der Konzentration der unveresterten Fettsäuren kam (s. Tab. 12 und Abb. 14).

Bei neun gesunden Versuchspersonen, denen 100 mg Heparin intravenös injiziert wurde, ergab sich ein Abfall der Oberflächenspannung um etwa 2.4 dyn/cm, die schon 15 min nach der Injektion ein Minimum erreicht hatte. 30 min nach der Injektion war bereits wieder ein Anstieg der Oberflächenspannung festzustellen, der sich nach 60 min wieder deutlich dem Ausgangswert genähert hatte und 120 min nach der Injektion fast wieder den Ausgangswert erreicht hatte. Korrespondierend zum Abfall der Oberflächenspannung kam es zu einem deutlichen Anstieg der Konzentration der unveresterten Fettsäuren, die bereits

15 min nach der Injektion mit im Mittel 31,1 mg% gegenüber dem Ausgangswert von 16,7 mg% ein Maximum erreicht hatte. 30 min nach der Injektion fiel die Konzentration der unveresterten Fettsäuren bereits wieder deutlich ab und hatte sich nach 60 min schon wieder stark dem Ausgangswert genähert. 120 min nach der Injektion war der Ausgangswert der Konzentration der unveresterten Fettsäuren praktisch wieder erreicht (s. Tab. 12 und Abb. 12).

Bei sieben gesunden Versuchspersonen, denen 100 mg SP 54 intravenös injiziert wurden, zeigte sich nach 15 min ein deutliches Absinken der Oberflächenspannung. 30 min nach der Injektion war der Abfall mit im Mittel etwa 1,6 dyn/cm am ausgeprägtesten; 60 min nach der Injektion war zwar schon wieder ein Ansteigen der Oberflächenspannung zu beobachten, doch lag der Wert noch deutlich unter dem Ausgangswert. Erst 120 min nach der Injektion des SP 54 war der Ausgangswert der Oberflächenspannung fast wieder erreicht. Im Gegensatz zu Heparin war bei der Injektion einer entsprechenden Dosis SP 54 der Abfall der Oberflächenspannung nicht so groß und gegenüber Heparin verzögert. Während bei Heparin 60 min nach der Injektion die Oberflächenspannung schon wieder fast den Ausgangswert erreicht hatte, erfolgte bei SP 54 der Anstieg der Oberflächenspannung langsamer, so daß erst 120 min nach der Injektion der Ausgangswert fast wieder erreicht war. Das Maximum der Heparinwirkung in Bezug auf die Senkung der Oberflächenspannung lag bei 15 min, das der Wirkung von SP 54 bei 30 min nach der Injektion. Ähnlich war das Verhalten der Konzentration der unveresterten Fettsäuren nach der Injektion von SP 54. Der Anstieg erfolgte langsamer, so daß erst 30 min nach der Injektion mit ca. 26,1 mg% ein Maximum erreicht wurde, das um 8,7 mg% über dem Ausgangswert lag. Auch hier lag die Konzentration der unveresterten Fettsäuren weit über dem Ausgangswert, erreichte aber nicht die Konzentrationen, die nach der Injektion von Heparin zu finden waren. Im Gegensatz zu Heparin fiel die Konzentration der unveresterten Fettsäuren langsamer ab, so daß sie 60 min nach der Injektion immer noch deutlich erhöht war und erst nach 120 min sich wieder dem Ausgangswert genähert hatte. Das Maximum der Heparinwirkung in Bezug auf den Anstieg der Konzentration der unveresterten Fettsäuren lag bei 15 min, das der Wirkung von SP 54 bei 30 min nach der Injektion (s. Tab. 12 und Abb. 12).

Wie aus den Versuchen hervorgeht, bewirkt eine Injektion von Heparin oder SP 54 in einer therapeutischen Konzentration von ca. 2 mg% im Blut ein statistisch gesichertes Absinken der Oberflächenspannung und ein deutliches Ansteigen der Konzentration der unveresterten Fettsäuren. Die Wirkung des injizierten Heparins ist 15 min, die des injizierten SP 54 30 min nach der In-

jektion am stärksten und hält bis zu zwei Stunden an; dabei klingt die Wirkung des injizierten Heparins rascher wieder ab als die des SP 54. Ausgehend von der Zunahme der Konzentration der unveresterten Fettsäuren ließ sich eine signifikante Häufung der Abnahme der Werte für die Oberflächenspannung statistisch sichern, ohne daß eine statistische Korrelation im engeren Sinne bestand (s. S. 23). Insgesamt ergab sich, daß der Abfall der Oberflächenspannung um so größer ist, je größer der Anstieg der Konzentration der unveresterten Fettsäuren ist. Ein Vergleich von Heparin und SP 54 ergibt, daß Heparin zwar schneller und stärker wirkt als SP 54, daß aber auch die Wirkung des Heparins rascher wieder abklingt als die von SP 54.

Betrachtet man die Na-Oleat-Konzentration, die zur Senkung der Oberflächenspannung in vitro um etwa 2 dyn/cm notwendig ist (s. Abb. 7) und vergleicht man sie mit den Werten der unveresterten Fettsäuren, die in vivo nach der Injektion von Heparin oder SP 54 einen etwa gleich großen Abfall der Oberflächenspannung bewirken (s. Abb. 14), so fällt auf, daß die entsprechenden Werte der Konzentration der unveresterten Fettsäuren in vivo deutlich kleiner sind als in vitro. Bei den In-vitro-Versuchen war eine zugesetzte Na-Oleat-Konzentration von etwa 40 mg% nicht in der Lage, die Oberflächenspannung so beträchtlich zu senken, wie dies in vivo bei einer Erhöhung der Konzentration der unveresterten Fettsäuren um 20 mg% der Fall war. Es ist anzunehmen, daß in vivo neben dem Anstieg der Konzentration der unveresterten Fettsäuren auch andere bei der Lipolyse auftretende Spaltprodukte (z.B. Di- und Monoglyceride) als oberflächenaktive Substanzen für die Senkung der Oberflächenspannung verantwortlich sind.

Ziel der Untersuchungen über die Oberflächenspannung des Blutes und des Plasmas war es, gültige und reproduzierbare Werte für die "normale" Oberflächenspannung der Flüssigkeiten Blut und Plasma zu erhalten. Daneben erschien es wichtig, die Beeinflussbarkeit der Oberflächenspannung des Blutes und des Plasmas durch exogen zugesetzte oder endogen gebildete unveresterte Fettsäuren festzustellen. Nach Untersuchungen von EHRLY et al. haben dem Blut zugesetzte Fettsäuren spezifische Wirkungen auf die Erythrocytenform (6), ihre osmotische Resistenz (7), auf die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und auf die Erythrocytenaggregation (8, 9). Dabei kamen Konzentrationen zur Anwendung, die auf Grund der vorliegenden Ergebnisse die Oberflächenspannung des Blutes deutlich gesenkt haben müssen. Bei der Frage nach dem möglichen Wirkungsmechanismus wurde auch die Senkung der Oberflächenspannung diskutiert (8, 9). Die vorliegenden Untersuchungen lassen erkennen, daß unveresterte Fettsäuren in Konzentrationen, wie sie in den Arbeiten von EHRLY angegeben wurden, die Oberflächenspannung von Blut und Plasma in vitro und in vivo deutlich senken.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Im ersten Teil dieser Arbeit wurde die Oberflächenspannung von Blut, Plasma und Serum bei gesunden Versuchspersonen verglichen. An Hand einer größeren Zahl von Fällen wurden Normalwerte für Plasma (53,7 dyn/cm) und Serum (53,2 dyn/cm) erstellt. In weiteren Versuchen wurde nachgewiesen, daß die Oberflächenspannung von Blut, Plasma und Serum gleichzusetzen ist.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde der Einfluß von unveresterten Fettsäuren *in vitro* auf die Oberflächenspannung untersucht. Als Beispiel einer unveresterten Fettsäure diente das Natriumsalz der Ölsäure. Es zeigte sich, daß die Oberflächenspannung von Blut, Plasma und Serum bei steigenden Konzentrationen von Na-Oleat in typischer Weise gesenkt wurde. Die Abnahme der Oberflächenspannung von Blut, Plasma und Serum war nach Zusatz gleicher Konzentrationen von Na-Oleat jeweils gleich groß.

Im dritten Teil wurde die Wirkung der *in vivo* erhöhten Konzentration von unveresterten Fettsäuren des Blutes auf die Oberflächenspannung von Plasma untersucht. Über eine Aktivierung der körpereigenen Lipoproteinlipase durch Injektion eines α -Heparins (Liquemin^(R)) oder eines Pentosan-polysulfoesters (SP 54^(R)) kam es *in vivo* zu einer Erhöhung der Konzentration der unveresterten Fettsäuren des Plasmas. Gleichzeitig mit der Erhöhung der Konzentration der unveresterten Fettsäuren war eine entsprechende Abnahme der Oberflächenspannung des Plasmas nachweisbar. Bei einer Reihe von Probanden wurde über einen Zeitraum von zwei Stunden nach der Injektion von Heparin oder SP 54 die Änderung der Konzentration der unveresterten Fettsäuren und der Oberflächenspannung verfolgt. Regelmäßig kam es nach der Injektion der genannten Medikamente zu einem deutlichen Anstieg der Konzentration der unveresterten Fettsäuren mit einem Maximum nach 15 bzw. nach 30 Minuten. Entsprechend der erhöhten Konzentration der unveresterten Fettsäuren war der Abfall der Oberflächenspannung zu diesen Zeitpunkten am größten. Zwei Stunden nach der Injektion von Heparin oder SP 54 hatten sich sowohl die Konzentration der unveresterten Fettsäuren als auch die Oberflächenspannung wieder dem Ausgangswert genähert.

In der anschließenden Diskussion wurden die gefundenen Werte noch einmal gegenübergestellt und verglichen. Es zeigte sich unter anderem, daß bei vergleichbaren Erhöhungen der Konzentrationen der unveresterten Fettsäuren *in vivo* mit entsprechenden Konzentrationen von Na-Oleat *in vitro* der Abfall der Oberflächenspannung *in vivo* deutlich größer ist als *in vitro*.

F. LITERATURVERZEICHNIS

1. BÖGEL, K. u. MAYR, H.: zit.nach Zapf, K. (30)
2. BRUCE, C. B. u. MITCHEL, L.: zit.nach Zapf, K. (30)
3. D'ANS, J. u. LAX, E.: Taschenbuch für Chemiker und Physiker.
Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1949
4. DOCUMENTA GEIGY: 6. Auflage 1960
5. DOLE, V. P. u. MEINERTZ, H.: Microdetermination of long-chain fatty acids in plasma and tissues. J. biol. Chem. 235 (1960), 2595
6. EHRLY, A. M.: Über die mögliche Ursache der Verkleinerung der Erythrocytendurchmesser bei neurozirkulatorischer Dystonie.
Med. Klin. 59 (1964), 1575
7. EHRLY, A. M., GRÄMLICH, F. u. MÜLLER, H. E.: Die Bedeutung der unveresterten Fettsäuren für die Resistenz von Erythrocyten.
Acta haemat. 32 (1964), 348
8. EHRLY, A. M., GRÄMLICH, F. u. MÜLLER, H. E.: Über den Einfluß von Lipiden, insbesondere von unveresterten Fettsäuren auf den Mechanismus der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit.
Klin. Wschr. 43 (1965), 943
9. EHRLY, A. M. u. MÜLLER, H. E.: Aggregation und Desaggregation von Erythrocyten.
Acta haemat. 36 (1966), 323
10. ELMENDORFF, H. v. u. VALLEE, D.: Über den Abbau der Plasmalipide in Blutkonserven.
Blut 10 (1964), 61
11. FRIEDERISZICK, F. K.: Benetzungsmittel in der Behandlung von Erkrankungen der Atemwege bei Kindern.
Med. Klin. 52 (1957), 96
12. GERTHSEN, C.: Physik, ein Lehrbuch zum Gebrauch neben Vorlesungen
Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960
13. GILLISSEN, G.: zit.nach Zapf, K. (30)
14. GORDON, R. J. u. CHERKES, A.: Unesterified fatty acids in human blood plasma.
J. Clin. Invest. 35 (1956), 206
15. GRIFFITH, G. C.: Cor pulmonale; its diagnosis and management.
Dis. Chest. 29 (1956), 258
16. HURRWITZ, C. u. MILLER, J. B.: zit.nach Zapf, K. (30)
17. KELLER, M.: zit.nach Zapf, K. (30)

18. KONITZER, K. et al.: Eine einfache Methode zur kolometrischen Bestimmung der unveresterten langkettigen Fettsäuren im Plasma.
Acta biol.med.german. 12 (1964), 502
19. LEHNARTZ, E.: Einführung in die chemische Physiologie.
Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1952
20. LOISELEUR, J.: Techniques de Laboratoire.
Masson et Cie, Paris 1947
21. MILLER, J. B., ABRAMSON, H. A. u. RATNER, B.: Aerosol streptomycin treatment of advanced pulmonary tuberculosis in children.
Am. J. Dis. Child. 80 (1950), 207
22. NETTER, H.: Theoretische Biochemie, physikalisch-chemische Grundlagen der Lebensvorgänge. Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1959
23. OVERZIER, C.: Tuberkelbakteriennachweis und Sekretförderung durch Benetzungsmittel.
Beitr. Klin. Tuberk. 116 (1956), 1
24. PHILIPPOFF, W.: Viskosität der Kolloide.
Steinkopf Verlag, Dresden/Leipzig 1942
25. PICON, M. M.: Tension superficielle du sérum sanguin; phénomènes d'adsorption.
Ann. pharm. franc. 6 (1948), 143
26. SCHRADE, W., BÖHLE, E., BIEGLER, R. u. SABEL, C.: Gaschromatographische Untersuchungen der Serumfettsäuren des Menschen.
II.) Beiträge zur Regulation der unveresterten Fettsäuren.
Klin. Wschr. 38 (1960), 707
- 26a. SCHWARTZ, J., BLOCK, R. u. WARTER, J.: Essai d'un nouvel héparinoïde.
Ann. Biol. Clin. 20 (1962), 1031
27. TISON, F. u. LOZE, A.: zit. nach Zapf, K. (30)
28. WERNICKE, E. A.: Die Wirkung von Ichthyol-Präparaten im Lichte chemisch-physikalischer Beobachtungen.
Arzneimittelforsch. 3 (1953), 187
29. WOLF, K. L.: Physik und Chemie der Grenzflächen; Bd. I. Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957
30. ZAPF, K.: Über die Anwendung und Bedeutung oberflächenaktiver Substanzen in der Medizin. Zschr. ärztl. Fortbild. 21 (1957), 1174
31. ZÖLLNER, N. u. EBERHAGEN, D.: Untersuchung und Bestimmung der Lipide im Blut.
Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1965

Herrn Professor Dr. R. Duesberg, Direktor der I. Medizinischen Klinik der Universitätskliniken Mainz, möchte ich für die Bereitstellung eines sehr gut ausgerüsteten Arbeitsplatzes in den Laboratorien seiner Klinik besonders danken.

Herrn Dr. A. M. Ehrly und Herrn Privatdozent Dr. F. Gramlich (I. Medizinische Klinik) sei für die Überlassung des Themas und die geleistete Unterstützung während der Arbeit gedankt.

Herrn Privatdozent Dr. H. J. Lange (Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz; Direktor: Professor Dr. Dr. S. Koller) bin ich für seine Beratungen beim statistischen Teil der Arbeit zu Dank verpflichtet.

LEBENS LAUF

Am 25. September 1940 wurde ich, Arnd Frese, als zweiter Sohn des damaligen Studienrates Horst Frese und seiner Ehefrau Asta, geb. Heintze, in Schwedt a. d. Oder geboren.

1946 wurde ich in die Volksschule in Amberg, Kr. Mindelheim in Schwaben, eingeschult. Von 1950 bis 1956 besuchte ich das Progymnasium in Germersheim a. Rhein und anschließend das staatlich naturwissenschaftliche Gymnasium in Speyer, wo ich am 4. März 1960 die Reifeprüfung bestand.

Anschließend begann ich mein Medizinstudium an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg i. Br. Mit Ausnahme eines Semesters an der Universität Basel war ich bis zur erfolgreichen Ablegung der ärztlichen Vorprüfung im April 1963 an der Universität in Freiburg i. Br. immatrikuliert. Seitdem war ich Student der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz, wo ich im März 1968 das medizinische Staatsexamen abgelegt habe.

